



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

Pedro Nascimento Prates Santos

**Biomarcadores Laboratoriais Sistêmicos na Periodontia: um
exemplo através da associação entre periodontite com a razão
Triglicérides/HDL Colesterol (TG/HDL-C)**

Feira de Santana – Bahia
2020

Pedro Nascimento Prates Santos

Biomarcadores Laboratoriais Sistêmicos na Periodontia: um exemplo através da associação entre periodontite com a razão Triglicérides/HDL Colesterol (TG/HDL-C)

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana para obtenção do título de doutor em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Epidemiologia

Linha de pesquisa: Epidemiologia das doenças bucais

Orientador: Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho

Coorientadora: Profa. Dra. Simone Seixas da Cruz

Feira de Santana – Bahia
2020

Ficha Catalográfica – Biblioteca Central Julieta Carteadó

S237b Santos, Pedro Nascimento Prates
Biomarcadores laboratoriais sistêmicos na periodontia: um exemplo através da associação entre periodontite com a razão triglicérides/HDL colesterol (TG/HDL-C) / Pedro Nascimento Prates Santos Porto. –, 2020.
226f.

Orientador: Isaac Suzart Gomes Filho
Coorientadora: Simone Seixas da Cruz
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2020.

1. Periodontite - Enfermidade sistêmica 2. Periodontite - Colesterol. 3. Periodontite - Risco vascular. I. Gomes Filho, Isaac Suzart, orient. II. Cruz, Simone Seixas da, coorient III. Universidade Estadual de Feira de Santana. IV. Título.

CDU: 614:616-089

Pedro Nascimento Prates Santos

Biomarcadores Laboratoriais Sistêmicos na Periodontia: um exemplo através da associação entre periodontite com a razão Triglicérides/HDL Colesterol (TG/HDL-C)

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação Strictu Sensu em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana para obtenção do título de doutor em Saúde Coletiva.

Aprovada em: 01 de outubro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

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

Profa. Dra. Ana Marice Ladeia
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - FBDC

Prof. Dr. Ricardo Guimarães Fischer
Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Profa. Dra. Eneida de Moraes Marcílio Cerqueira
Universidade Estadual de Feira de Santana

Profa. Dra. Johelle de Santana Passos Soares
Universidade Federal da Bahia

Feira de Santana – Bahia
2020

Agradecimentos

Agradeço ao Núcleo de Pesquisa de Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPPIIM), ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSC) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por oportunizar o desenvolvimento deste estudo que poderá contribuir não só com a comunidade acadêmica e científica mas com os profissionais que estão envolvidos na assistência da saúde.

Ao meus orientadores nesse doutoramento professores Isaac e Simone que me possibilitaram momentos de grande aprendizagem e avanços além de demonstrarem em palavras e gestos sobre o encanto e magia de ser um verdadeiro professor-pesquisador. Obrigado por terem me confortado nos momentos mais difíceis desta jornada, devo-lhes eternamente essa conquista. Faço um agradecimento especial a professora Eneida, minha orientadora durante o mestrado, cujos ensinamentos tento carregar nos meus dias.

As minhas filhas, Clara e Ananda, Cinthia, minha esposa que sempre respeitaram meu tempo e espaço mesmo sem saber direito o que eu me propus a fazer. Sorrisos e abraços vindos de vocês permitiram viajar para um lugar que eu jamais imaginei estar. Agradeço a meu pai (*in memoriam*), minha mãe e irmãos que sempre me apoiaram e incentivaram mesmo quando eu achava que não seria possível. Em momentos de desânimo foram as lembranças boas que fazia seguir em frente.

Aos meus eternos “mestres” da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA) professores Ângela Pontes, Leda Alcântara, Edimar Caetité, Edesina Aguiar, agradeço pelo incentivo e por acreditar que um dia eu poderia ser um Mestre. Essa conquista é de vocês também!

Aos colegas e estudantes das diversas instituições de ensino superior e pós-graduação, mas em especial aos da UEFS aos quais tenho a oportunidade diária de trocar experiências durante esses quase 20 anos de convívio.

Aos verdadeiros amigos que a vida me apresentou e que sempre se preocuparam em auxiliar da melhor forma possível nas minhas conquistas.

Aos sujeitos desta pesquisa que confiaram seus dados pessoais e clínicos contribuindo para a realização deste projeto.

*“Ando devagar porque já tive pressa e levo esse sorriso porque já chorei demais.
Hoje me sinto mais forte, mais feliz quem sabe, só levo a certeza de que muito
pouco sei, ou nada sei [...]
Cada um de nós compõe a sua própria história e cada ser em si carrega o dom de
ser capaz, de ser feliz” (Almir Sater).*

SANTOS, Pedro Nascimento Prates. Biomarcadores Laboratoriais Sistêmicos na Periodontia: um exemplo através da associação entre periodontite com a razão Triglicérides/HDL Colesterol (TG/HDL-C) [Tese]. Feira de Santana: Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Estadual de Feira de Santana; 2020.

RESUMO

O diagnóstico da periodontite é baseado em descritores clínicos devendo ser realizado de forma precisa e consistente. Na tentativa de auxiliar o diagnóstico, planejar a intervenção e correlacionar os achados clínicos periodontais com possíveis alterações sistêmicas o profissional deve solicitar exames laboratoriais. Após consultas odontológicas as solicitações de exames mais frequentes incluem Hemograma, Coagulograma e Glicemia. Realizar avaliação ampliada considerando que alterações sistêmicas podem correlacionar bidirecionalmente com a condição bucal torna-se fundamental para o profissional. Entre os biomarcadores propostos para avaliação sistêmica tem-se a razão entre o Triglicérides e o Colesterol da Lipoproteína de Alta Densidade (razão TG/HDL-C) que apresenta razoável predição para alterações cardiovasculares, resistência à insulina e dislipidemia. Os objetivos desse estudo foram: interpretar clinicamente biomarcadores laboratoriais sistêmicos solicitados como auxiliares no diagnóstico e tratamento odontológico com ênfase em periodontia (Produto 1) e investigar a associação entre a periodontite, seus níveis de gravidade e a razão TG/HDL-C (Produto 2). Para realização do primeiro produto optou-se pela revisão integrativa desenvolvida considerando as seis fases do processo de elaboração desse tipo de revisão, tais sejam: 1) elaboração da pergunta norteadora, 2) amostragem na literatura, 3) coleta de dados, 4) análise crítica dos estudos incluídos, 5) discussão dos resultados e 6) apresentação da revisão integrativa. Os resultados dessa revisão foram apresentados e discutidos para cada biomarcador considerando aspectos relacionados com estrutura biomolecular, importância clínica, interpretação dos resultados e discutindo usando como referência estudos associados com periodontite. Para o segundo produto optou-se pela realização de estudo de corte transversal em usuários dos serviços de saúde pública na cidade de Feira de Santana, Bahia, Brasil, tendo o diagnóstico de periodontite e seus níveis de gravidade como variáveis independentes e a razão TG/HDL-C como variável dependente. A amostra final compreendeu 1.011 participantes, a ocorrência de periodontite foi de 84,17% e a frequência da razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ de 49,85%. A análise estatística demonstrar que indivíduos com periodontite a ocorrência da razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ foi 1,47 vezes maior que naqueles sem periodontite ($OR_{ajustada} = 1,47$, IC95%: 1,02-2,14). Na análise de regressão logística e linear múltipla, indivíduos com periodontite moderada ($OR_{ajustada} = 1,52$, IC95%: 1,03-2,25; $\beta = 0,31$; $p = 0,05$) e grave ($OR_{ajustada} = 1,57$, IC95%: 1,03-2,37; $\beta = 0,34$; $p = 0,05$) também tiveram razão TG/HDL-C mais elevada que o grupo sem periodontite, esses resultados apontam para aumento da magnitude da medida à proporção que a doença ficou mais grave. Esses achados reforçam a probabilidade de associação entre periodontite e enfermidades sistêmicas. Com os resultados obtidos nesse estudo sugere haver associação entre a condição de saúde bucal com a saúde sistêmica considerando inclusive possível relação de efeito dose-resposta entre os níveis de gravidade da periodontite e a razão TG/HDL-C.

Palavras-chave: Periodontite. Biomarcadores sistêmicos. Razão TG/HDL-C. Resistência à insulina. Risco cardiovascular.

SANTOS, Pedro Nascimento Prates. Systemic Laboratory Biomarkers in Periodontics: an example through the association between periodontitis and the Triglycerides/HDL Cholesterol ratio (TG/HDL-C) [Thesis]. Feira de Santana: Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Estadual de Feira de Santana; 2020.

ABSTRACT

The diagnosis of periodontitis is based on clinical descriptors and must be performed accurately and consistently. In an attempt to assist the diagnosis, plan the intervention and correlate periodontal clinical findings with possible systemic changes, the professional should request laboratory tests. After dental consultations, the most frequent exam requests include Blood Cell Count (CBC), Blood Coagulation Tests and blood glucose. Conducting an expanded assessment considering that systemic changes can correlate bidirectionally with the oral condition is essential for the professional. Among the biomarkers proposed for systemic evaluation is the triglycerides / high-density lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL-C ratio), which has a reasonable prediction for cardiovascular changes, insulin resistance and dyslipidemia. The objectives of this study were: to clinically interpret systemic laboratory biomarkers requested as aids in dental diagnosis and treatment with an emphasis on periodontics (Product 1) and to investigate the association between periodontitis, its severity levels and the TG/HDL-C ratio (Product 2). To carry out the first product, an integrative review was performed considering six phases, such as: 1) elaboration of the guiding question, 2) sampling in the literature, 3) data collection, 4) criticism analysis of the included studies, 5) discussion of the results and 6) presentation of the integrative review. The results of this review were presented and discussed for each biomarker. For that, it was considered aspects related to biomolecular structure, clinical importance, and interpretation and discussing of results, using studies associated with periodontitis as reference. For the second product, a cross-sectional study was conducted in users of public health services in the city of Feira de Santana, Bahia, Brazil, with the diagnosis of periodontitis and its severity levels as independent variables and the TG/HDL-C as a dependent variable. The final sample comprised 1,011 participants, the occurrence of periodontitis was 84.17% and the frequency of the TG/HDL-C ratio ≥ 2.3 was 49.85%. The statistical analysis showed that in individuals with periodontitis the occurrence of the TG/HDL-C ratio ≥ 2.3 was 1.47 times higher than in those without periodontitis ($OR_{adjusted} = 1.47$, 95% CI: 1.02-2.14). In multiple linear and logistic regression analysis, individuals with moderate ($OR_{adjusted} = 1.52$, 95% CI: 1.03-2.25; $\beta = 0.31$; $p = 0.05$) and severe periodontitis ($OR_{adjusted} = 1.57$, 95% CI: 1.03-2.37; $\beta = 0.34$; $p = 0.05$) also had a higher TG/HDL-C ratio than the group without periodontitis. These results showed an increase in the magnitude of the measurement as the disease got more severe. These findings reinforce the probability of an association between periodontitis and systemic diseases and suggest possible association between oral health condition and systemic health including considering a possible dose-response relationship between the severity levels of periodontitis and the TG/HDL-C ratio.

Keywords: Periodontitis. Systemics biomarkers. TG/HDL-C ratio. Insulin resistance. Cardiovascular risk.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Avaliação clínica de biomarcadores sistêmicos utilizados como exames complementares e auxiliares no diagnóstico e tratamento em periodontia.	24
Quadro 2 - Alguns estudos que utilizaram a razão TG/HDL-C como preditor de alterações sistêmicas.	30
Quadro 3 - Termos consultados como descritores MeSH e DeCS com suas respectivas categorias e sinônimos em português.	50
Quadro 4 - Classificação laboratorial das dislipidemias segundo a atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose 2017.	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número (n) e percentual (%) das principais características dos participantes de acordo com a presença de periodontite. Feira de Santana, BA, Brasil. 2020. (n=1011)	143
Tabela 2 - Número (n) e percentual (%) das principais características dos participantes de acordo com a presença de Razão Triglicérides/HDL-C. Feira de Santana, BA, Brasil. 2020. (n=1011).....	146
Tabela 3 - Análise hierarquizada da associação entre Periodontite e Razão Triglicérides/HDL-C $\geq 2,3$. Feira de Santana, BA, Brasil. 2020.....	150
Tabela 4 - Análise de regressão logística, com medidas de associação bruta e ajustada, intervalo de confiança a 95% (IC95%), e análise de regressão linear simples e múltipla, com o coeficiente beta, IC95%, da associação entre a Periodontite, a Período	152
Tabela 5 - Número (n) e percentual (%) das principais características dos participantes de acordo com a presença de periodontite grave. Feira de Santana, BA, Brasil. 2019. (n=518)	164
Tabela 6 - Número (n) e percentual (%) das principais características dos participantes de acordo com a presença de periodontite moderada. Feira de Santana, BA, Brasil. 2019. (n=651)	167

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 PERIODONTITE	16
2.1.1 Aspectos fisiopatológicos.....	16
2.1.2 Aspectos epidemiológicos	18
2.1.3 Classificação da periodontite segundo a gravidade	18
2.2 BIOMARCADORES SISTÊMICOS UTILIZADOS NA ODONTOLOGIA	20
2.2.1 Diagnóstico laboratorial como ferramenta de diagnóstico em saúde.....	20
2.2.2 Biomarcadores sistêmicos solicitados em odontologia	22
2.3 UTILIZAÇÃO DA RAZÃO TG/HDL-C NA ROTINA CLÍNICA	24
2.3.1 Aspectos biomoleculares e fisiopatológicos	25
2.3.2 Pontos de corte e valores de referência adotados	27
2.3.3 Aplicações clínicas da razão TG/HDL-C	27
2.3.4 Estudos que avaliaram a razão TG/HDL-C com alterações sistêmicas.....	28
3 OBJETIVOS	47
3.1 OBJETIVO GERAL	47
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
4 MATERIAIS E MÉTODOS	48
4.1 PRODUTO 1 (REVISÃO INTEGRATIVA).....	48
4.1.1 Pergunta norteadora	48
4.1.2 Amostragem, critérios de elegibilidade e estratégias de busca	48
4.1.3 Classificação dos estudos e coleta dos dados.....	51
4.1.4 Análise crítica dos estudos incluídos.....	52
4.1.5 Apresentação e discussão dos resultados	52
4.2 PRODUTO 2 (ARTIGO ORIGINAL).....	53
4.2.1 Tipo e contexto do estudo.....	53
4.2.2 Cálculo do tamanho da amostra	53
4.2.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	53
4.2.4 Procedimentos de coleta de dados	54
4.2.4.1 Obtenção de biomarcadores laboratoriais	54
4.2.4.2 Obtenção de dados clínicos	54
4.2.4.3 Avaliação da condição bucal.....	55
4.2.4.4 Variável independente - Periodontite e seus níveis de gravidade.....	55
4.2.4.5 Variável dependente - Razão TG/HDL-C	56
4.2.4.6 Covariáveis investigadas.....	56
4.2.5 Análise estatística.....	57
4.2.6 Aspectos éticos.....	58
5 RESULTADOS	60
PRODUTO 1 (REVISÃO INTEGRATIVA).....	61
Resultados e discussão	62
1 Avaliação do perfil hematológico (Hemograma).....	63

1.1 Eritrograma.....	64
1.1.1 Contagem de hemácias (Hem)	64
1.1.2 Dosagem de hemoglobina (Hb).....	65
1.1.3 Determinação do hematócrito (Ht).....	66
1.1.4 Volume corpuscular médio (VCM)	67
1.1.5 Hemoglobina corpuscular média (HCM) e Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)	68
1.1.6 RDW (Red Cell Distribution Width)	69
1.1.7 Variação na cor das hemácias (policromatofilia).....	70
1.1.8 Variação na forma das hemácias (Poiquilocitose).....	70
1.2 Leucograma.....	72
2 Avaliação do perfil da hemostasia (Coagulograma).....	75
2.1 Prova do laço (PL).....	76
2.2 Contagem de plaquetas (PLQ)	76
2.3 Tempo de sangramento (TS)	78
2.4 Tempo de Protrombina (TP)	78
2.5 Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa)	79
2.6 Dosagem do Fibrinogênio	80
3 Perfil metabólico de carboidratos e lipídios	81
3.1 Glicemia.....	82
3.2 Teste de tolerância a glicose (TTG)	83
3.3 Hemoglobina glicada	83
3.4 Insulina plasmática	84
3.5 Colesterol total, suas frações e triglicérides	86
3.6 Lipoproteína(a)	88
4 Avaliação do metabolismo ósseo	89
4.1 Dosagem do cálcio	90
4.2 Dosagem do fósforo	91
4.3 Fosfatase alcalina	91
4.4 Osteocalcina.....	92
4.5 Vitamina D	93
4.6 Hormônio da paratireóide (PTH)	94
5 Biomarcadores utilizados na avaliação de processos inflamatórios.....	94
5.1 Proteína C reativa (PCR).....	94
5.2 Velocidade de Hemossedimentação (VHS)	95
5.3 Interleucina 6 (IL-6)	96
5.4 Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α)	97
6 Biomarcadores utilizados na avaliação hepato-biliar.....	98
6.1 Dosagem de albumina	98
6.2 Dosagem de bilirrubinas plasmáticas	99
6.3 Dosagem das transaminases (aminotransferases)	100
6.4 Gama glutamiltransferase (GGT)	100
7 Marcadores utilizados na avaliação do sistema urinário	101
7.1 Sumário de urina.....	102

7.2 Creatinina e taxa de filtração glomerular (TGF)	106
7.3 Ácido Úrico	107
7.4 Microalbuminúria	108
8 Biomarcadores utilizados na avaliação cardíaca	110
8.1 Lactato desidrogenase (LDH).....	111
8.2 Mioglobina.....	112
8.3 Creatina fosfoquinase total (CPK) e a fração CK-MB	112
8.4 Troponina I	113
Considerações	114
Referências (Normas ABNT)	116
PRODUTO 2 (ARTIGO ORIGINAL).....	131
Resumo.....	132
Abstract	134
Introdução	136
Material e método.....	137
Resultados.....	142
Discussão	153
Conclusão	156
Referências (Normas APA).....	156
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	170
REFERÊNCIAS GERAIS.....	172
APÊNDICE A - ORIENTAÇÕES GERAIS SOBRE COLETA DE AMOSTRAS (FASE PRÉ-ANALÍTICA).....	195
APÊNDICE B - MÉTODOS UTILIZADOS PARA MENSURAÇÃO DE BIOMARCADORES (FASE ANALÍTICA).....	202
APÊNDICE C- ALGUNS INTERFERENTES NOS RESULTADOS DE BIOMARCADORES.....	214
APÊNDICE D - INSTRUMENTO UTILIZADO NA COLETA DE DADOS DA REVISÃO INTEGRATIVA.....	215
ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	216
ANEXO 2 -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	218
ANEXO 3 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	220
ANEXO 4 - FICHA CLÍNICA PERIODONTIA	225

1 INTRODUÇÃO

A periodontite tem como origem os processos inflamatórios e infecciosos, promovidos pelo acúmulo de biofilme nas superfícies dentárias. Bactérias que colonizam o biofilme liberam metabólitos e toxinas que induzem respostas inflamatórias nos tecidos periodontais, resultando em perda progressiva das estruturas que compõem o periodonto (ANGST; GOMES; OPPERMANN, 2015; GODINHO *et al.*, 2011).

Segundo Leite *et al.* (2015), desde o início dos anos 1990 evidências têm apontado a periodontite como fator de risco presente em alterações sistêmicas como nas doenças cardiovasculares, durante complicações na gravidez, diabetes e doenças pulmonares. Estudos de revisão apontam também para associações entre periodontite e doenças sistêmicas como em doenças renais, artrite reumatóide, comprometimento cognitivo, obesidade, síndrome metabólica, câncer (PINHO *et al.*, 2009) e sugerem também haver evidências na melhora da condição bucal e sistêmica como efeito positivo no curso dessas doenças como resultado do tratamento adequado (PINHO *et al.*, 2017). Gesser, Peres e Marcenes (2001) atribuem à periodontite causas multifatoriais. Entre esses fatores condicionantes destacam os socioeconômicos tais como nível de escolaridade, dificuldade de acesso a serviços de atenção odontológica; os individuais como idade, resposta imunológica do indivíduo, microbiota específica, hábitos de vida, higiene bucal deficiente, dieta rica em carboidratos, fatores genéticos e também destacam como causa a presença de fatores psicossociais.

A periodontite é considerada uma das maiores complicações de saúde no mundo (KASSEBAUM *et al.*, 2014). Kocher *et al.* (2018) corroboram com essa informação e, segundo esses autores, em 2010 a periodontite foi classificada como a sexta condição de saúde mais prevalente no mundo afetando aproximadamente 10,8% da população com estimativa de 743 milhões de pessoas com essa doença.

O diagnóstico da periodontite é baseado em aspectos clínicos, mensurados através da condição bucal dos indivíduos acometidos. O diagnóstico deve ser preciso, consistente e de fácil execução. Em geral, o diagnóstico de periodontite baseia-se na medição da profundidade sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), sangramento à sondagem (SS) e perda de osso alveolar (POA) realizado com uso de exames radiográficos (BUENO *et al.*, 2015).

Visando auxiliar o diagnóstico clínico e contribuir com o plano de tratamento nas diversas especialidades odontológicas, a Portaria do Ministério do Trabalho e Emprego nº 397 publicada em 2002 e que estabelece a Classificação Brasileira de Ocupações (CBO) descreve entre as competências do Cirurgião-Dentista a solicitação de exames complementares (BRASIL, 2007a). As solicitações de exames complementares laboratoriais, radiográficos, tomográficos, ressonância magnética e as internações hospitalares em decorrência de agravos na saúde bucal são de competência desses profissionais que possuem autonomia para esses atos (CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA, 2011).

O laboratório de análises clínicas é forte aliado ao sistema de saúde e da população, visando auxiliar no diagnóstico de diferentes comorbidades, que são suspeitadas através da anamnese e do exame físico realizada pelos profissionais da saúde (BRASIL, 2002).

Embora sejam responsáveis por apenas 2,3% dos custos anuais com atenção à saúde nos Estados Unidos (EUA), a realização de exames laboratoriais é importante na tomada de decisões por médicos, dentistas, enfermeiros entre outros profissionais da saúde para o manejo geral e adequado em casos de presença ou não de doenças. Segundo Williamson e Snyder (2013), existem mais de 4.000 diferentes exames laboratoriais disponíveis para uso clínico, cerca de 500 deles são realizados com maior frequência.

Campana; Oplustil e Faro (2011) relatam que a solicitação de exames laboratoriais vem crescendo com o passar dos anos por fatores notórios como o envelhecimento populacional, prevalência de doenças crônicas, entre outros. Esses autores ainda incluem a importância da credibilidade na medicina laboratorial por parte da equipe multidisciplinar em saúde. Essa credibilidade está, entre outros, em fornecer resultados precisos ao profissional assistente auxiliando nas etapas de prevenção, diagnóstico, prognóstico e acompanhamento terapêutico.

O conhecimento sobre a interpretação de exames laboratoriais possibilita maior cuidado na assistência odontológica especialmente durante a tomada de decisões antes, durante e após as intervenções clínicas de modo mais embasado. Segundo Amaral *et al.* (2014), conhecer o significado dos resultados encontrados nos exames laboratoriais possibilita minimizar as possíveis intercorrências durante um procedimento cirúrgico.

Nazir (2017) destaca que a interpretação de exames laboratoriais não é realizada apenas observando os valores obtidos das amostras provenientes dos pacientes comparando com os valores referenciais.

Dando ênfase no diagnóstico laboratorial como recurso auxiliar em odontologia o presente trabalho investigou, com base no levantamento da literatura, como os exames laboratoriais e biomarcadores sistêmicos na presença do diagnóstico de periodontite podem contribuir no tratamento e acompanhamento desses indivíduos.

Segundo Gomes Filho *et al.* (2011) e Steuten (2016), a periodontite possui caráter inflamatório promovendo destruição local dos tecidos periodontais mas que possui repercussões sistêmicas. Diante do exposto, a relevância dessa temática está relacionada com a relação entre o diagnóstico e tratamento da periodontite com biomarcadores utilizados como parâmetro na prevenção de complicações sistêmicas. Essa pesquisa abordou em um primeiro momento os biomarcadores que são solicitados com maior frequência pelos cirurgiões-dentistas na prática clínica em consultório ou em ambiente hospitalar. Essa abordagem também visou contribuir com o ensino e pesquisa em odontologia disponibilizando referência através da elaboração de um manual sobre a interpretação clínica de exames e biomarcadores laboratoriais sistêmicos para estudantes, professores e pesquisadores de odontologia com ênfase em periodontia.

A realização do presente estudo é justificada em virtude da relativa dificuldade tanto na solicitação quanto na interpretação de exames laboratoriais na prática clínica em odontologia. Cabe lembrar que é através do diagnóstico complementar por meio da realização de exames laboratoriais que condutas acertadas podem ser traçadas direcionando o tratamento e prevenindo também possíveis complicações.

Em um segundo momento foi abordada especificamente a associação da periodontite com a razão entre o triglicérides e a lipoproteína de alta densidade (TG/HDL-C) considerando para tanto os aspectos clínicos da doença e a utilização desse biomarcador associado à sua gravidade. Para esse segundo estudo foi destacada a utilização da razão TG/HDL-C como possível marcador substituto na avaliação da resistência à insulina e alterações sistêmicas .

Ao realizar o levantamento bibliográfico sobre esta temática é notória a escassez de estudos articulados que incluem a interpretação de exames/biomarcadores laboratoriais com a prática clínica em odontologia, especialmente aqueles empregados no diagnóstico e tratamento da periodontite, o que despertou ainda mais

a motivação por essa abordagem. Esta investigação visa permitir que estudantes, profissionais e pesquisadores complementem suas competências e habilidades baseadas em evidências com o objetivo de oferecer maior segurança no cuidado com a saúde das pessoas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PERIODONTITE

Segundo Silva *et al.* (2007), a periodontite é classificada como uma doença inflamatória crônica das estruturas de fixação dos dentes, representando uma das mais significativas causas de perda dentária em adultos e a forma mais prevalente de doença óssea em humanos, além de ser um fator modificador da saúde sistêmica dos indivíduos.

2.1.1 Aspectos fisiopatológicos

A periodontite representa uma doença inflamatória relacionada a diversos fatores de risco tais como tabagismo, má higiene bucal, alterações hormonais em mulheres, presença de diabetes, uso crônico de algumas classes de medicamentos, estresse, entre outros, o que exige do profissional investigação e acompanhamento mais cuidadosos aos indivíduos. A periodontite é responsável por perdas dentárias entre 30,0% e 35,0% tendo o dentista o cuidado em promover melhora na saúde bucal evitando a menor perda possível e agravamento da doença (DE WET; SLOT; VAN DER WEIJDEN, 2018; NAZIR, 2017).

A fisiopatologia da periodontite é descrita por meio da ação agressiva de patógenos, geralmente bactérias, que infiltram o tecido gengival dando origem ao biofilme bacteriano. Com a formação desse biofilme ocorre resposta inflamatória causada pelas bactérias ou seus produtos promovendo a produção de quimiocinas e interleucinas, atração de leucócitos polimorfonucleares para o local alterado com o objetivo de eliminar o agente agressor, entretanto, a resposta desencadeada por essas células pode acontecer de forma exagerada devido ao elevado potencial de agressividade bacteriano (GOMES FILHO *et al.*, 2011). Quando não são tomadas medidas de intervenção preventiva ou de tratamento existe a possibilidade de manifestação clínica da periodontite (KAPELLAS *et al.*, 2017).

A quantidade do biofilme bacteriano na superfície dentária foi associada de forma isolada com a gravidade da periodontite, portanto, quanto maior presença de biofilme, mais inflamação periodontal. Atualmente acredita-se que um aspecto importante que

deve ser considerado é a susceptibilidade genética dos indivíduos e não só a formação do biofilme. A influência genética na periodontite tem sido expressa pela relação com mediadores inflamatórios como as interleucinas, que desempenham papel importante na progressão da doença (MIGUEL *et al.*, 2003).

Passos *et al.* (2010) destacam que a condição fisiopatológica que influencia na evolução da periodontite ultrapassa a questão inflamatória e infecciosa, compreendendo uma relação multifatorial que envolve desde o agente agressor, papel do ambiente social na susceptibilidade à doença, condição socioeconômica, bem como fatores relacionados ao indivíduo como imunidade, idade, raça, gênero, aspectos genéticos e hábitos de vida.

Segundo Almeida *et al.* (2006) as doenças periodontais são classificadas em gengivite ou periodontite. A gengivite é definida como uma inflamação superficial da gengiva na qual o epitélio de união se mantém aderido ao dente, não havendo perda de inserção. A gengivite representa condição reversível caso sejam removidos os fatores etiológicos, contudo, tem um papel precursor na perda de inserção ao redor dos dentes se os fatores etiológicos não forem eliminados. Já a periodontite corresponde a uma condição clínica de inflamação com destruição do periodonto e ocorre quando as alterações patológicas verificadas na gengivite progridem até haver destruição do ligamento periodontal e migração apical do epitélio de união. Existe um acúmulo de biofilme bacteriano, ao nível dos tecidos mais profundos, causando uma perda de inserção por destruição do tecido conjuntivo e por reabsorção do osso alveolar.

Devido ao seu aspecto inflamatório intrabucal mas possibilitando infiltração e invasão para a corrente sanguínea dos agentes e seus metabólitos a periodontite está associada com diversas condições sistêmicas tais como a aterosclerose, diabetes, síndrome metabólica, obesidade, complicações no período gestacional (infecção materna, parto prematuro, baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia), artrite reumatoide, doenças respiratórias, doença renal crônica e comprometimento da função cognitiva (HANK, *et al.*, 2015; KASSEBAUM *et al.*, 2014; THORBERT-MROS).

Em revisão realizada por Griffiths e Barbour (2010, grifo nosso) avaliando associação entre periodontite e dislipidemias, as autoras trazem no item **Doença periodontal, lipoproteínas e metabolismo das lipoproteínas** diversos estudos que relacionam essas duas condições e apontam para alguns mecanismos fisiopatológicos e que merecem destaque pelo menos três deles, tais sejam: 1) presença do componente inflamatório que altera diversos tecidos, órgãos e sistemas; 2) presença de anticorpos

contra agentes microbianos responsáveis pela etiologia da periodontite; e, 3) a dislipidemia que pode fazer uma associação bidirecional com a periodontite.

2.1.2 Aspectos epidemiológicos

Com base em inquéritos epidemiológicos adotados por países desenvolvidos e em desenvolvimento as doenças periodontais têm em geral nos grupos populacionais representados por adultos e idosos maior ocorrência além de atingir 20,0% a 50,0% da população de modo geral em todo o mundo (NAZIR, 2017).

No Brasil, de acordo com dados da SB Brasil 2003 (Pesquisa Nacional de Saúde Bucal) apenas 7,9% das pessoas entre 65 a 74 anos de idade não apresentam problema periodontal e nesta mesma faixa etária, 6,3% possuem doença periodontal grave, com bolsas periodontais maiores que 4 mm (BRASIL, 2004).

Em 2010, a SB Brasil 2010, divulgou que apenas 17,8% dos adultos de 35 a 44 anos e 1,8% dos idosos de 65 a 74 anos não apresentaram algum tipo de doença periodontal (BRASIL, 2012). No entanto, esses índices, apesar de serem elevados, podem estar subestimados pelo fato de que 80,0% dos sextantes terem sido excluídos do exame, fato que acaba gerando uma alteração na ocorrência da doença periodontal grave nesta faixa etária.

Ainda de acordo com a SB Brasil 2010, as condições periodontais nas regiões Norte e Nordeste foram piores em todas as idades e 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 (BRASIL, 2012).

2.1.3 Classificação da periodontite segundo a gravidade

O diagnóstico clínico da periodontite possibilita mensurar a condição periodontal dos indivíduos acometidos e deve ser preciso, consistente e de fácil execução. Em geral, o diagnóstico de periodontite baseia-se na medição da profundidade sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), sangramento à sondagem (SS), e perda de osso alveolar (POA), com o uso de exames radiográficos (BUENO *et al.*, 2015).

Não existe definição universal para a classificação da gravidade da periodontite. Em fevereiro de 2003, a *Division of Oral Health at the Centers for Disease Control and*

Prevention em colaboração com a Academia Americana de Periodontia nomeou um grupo de trabalho para examinar a viabilidade e identificar medidas válidas para a vigilância com base populacional para periodontite (PAGE; EKE, 2007).

Nesse contexto, a precisão e reprodutibilidade das medições clínicas para o diagnóstico foram importantes porque pequenas alterações podem resultar em grandes mudanças na ocorrência dessa doença. Assim, Page e Eke (2007) propuseram analisar as várias definições de casos utilizados em estudos de base populacional de periodontite e delinear uma definição com maior precisão. Utilizaram os resultados dos inquéritos nacionais sobre doença periodontal dos Estados Unidos realizados entre 1960 e 2000 juntamente com outros estudos clínicos publicados.

A partir das análises realizadas, o grupo de pesquisa considerou que o diagnóstico das doenças periodontais vem evoluindo ao longo do tempo e que por isso os inquéritos encontrados poderiam não refletir claramente a realidade da época estudada, por superestimação ou subestimação dos casos. Esse grupo propôs ainda uma classificação da periodontite quanto a gravidade na tentativa de assegurar que os indivíduos identificados pela definição tenham de fato diagnóstico da doença (PAGE; EKE, 2007).

De acordo com a classificação da periodontite em função da sua gravidade, o quadro considerado como **periodontite grave** ocorre quando o indivíduo apresenta pelo menos dois sítios interproximais com perda de inserção clínica maior ou igual a 6 mm, em dentes diferentes, e pelo menos um sítio interproximal com profundidade de sondagem de pelo menos 5mm. Com **periodontite moderada**, aqueles que apresentam dois ou mais sítios interproximais com perda de inserção clínica maior ou igual a 4 mm ou pelo menos 2 sítios interproximais com profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm, em dentes diferentes. E por fim, com **periodontite leve**, os que apresentam dois ou mais sítios interproximais com perda de inserção clínica maior ou igual a 3 mm e pelo menos 2 sítios interproximais com profundidade de sondagem maior ou igual a 4mm em dentes diferentes ou 1 sítio com profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm. Os indivíduos que não apresentem os critérios anteriormente descritos são considerados **sem periodontite** (PAGE; EKE, 2007; EKE *et al.*, 2012, grifo nosso).

Gomes Filho *et al.* (2007) preocupados com o grande número de critérios de definição da periodontite e a falta de consenso quanto ao melhor tipo de classificação para se estabelecer o diagnóstico de periodontite nos estudos que associavam a periodontite

a doenças e condições sistêmicas, reuniram, em um seminário sobre periodontia e saúde coletiva, especialistas na área de periodontia, epidemiologia e pesquisadores experientes no campo da medicina periodontal para discutir e sugerir critérios de definição da presença e classificação das doenças periodontais.

Desse modo esse grupo classificou 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 *et al.*, 2007, grifo nosso).

2.2 BIOMARCADORES SISTÊMICOS UTILIZADOS NA ODONTOLOGIA

Marcadores biológicos são importantes tanto no campo do atendimento clínico como, quando aplicados em pesquisas nas subáreas da odontologia. Demmer e Desvarieux (2006) destacam a importância desses marcadores especialmente como auxiliares no diagnóstico e tratamento da periodontite. Exames laboratoriais podem influenciar em aproximadamente 70,0% das decisões aplicadas por uma equipe de saúde (RAO, 2016).

2.2.1 Diagnóstico laboratorial como ferramenta de diagnóstico em saúde

O laboratório de análises clínicas trabalha com objetivo de garantir resultados confiáveis, para uma adequada interpretação clínica, através de medidas que contribuam com a segurança em todas as fases do processo analítico dos exames. O processo analítico para obtenção de um resultado laboratorial é dividido em três fases a saber: 1) fase pré-analítica, 2) fase analítica e 3) fase pós-analítica.

Plebani (2018) descreve essas fases como processo de harmonização dentro do laboratório clínico, definindo-as como uma interligação que se inicia desde as informações adquiridas provenientes do próprio indivíduo (tais como seus dados de identificação, uso de medicamentos, presença de comorbidades), passando pela etapa de coleta de espécimes clínicos, em seguida triagem das amostras obtidas até seu processamento de mensuração e finalmente a etapa de liberação desses resultados. Em cada uma dessas etapas faz-se necessária avaliação minuciosa visando minimizar a probabilidade de erros analíticos.

A *Food and Drug Administration* (FDA) apresenta as exigências no seu **Manual de Laboratório** que visa obter resultados dentro dos limites de precisão e menores taxas de erros baseado em todo um sistema de gestão além de enfatizar a importância do **Programa de Controle de Qualidade de Laboratório**, que aponta para o objetivo de promover a garantia das amostras processadas rotineiramente com minuciosa precisão e exatidão (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2015, grifo nosso).

O Ministério da Saúde (MS) recomenda aos gestores de laboratório algumas condições fundamentais a exemplo: a) identificação da população de abrangência; b) conjunto de ações e serviços a serem ofertados; c) adoção da tecnologia mais pertinente para os diferentes tipos de exame; d) boa qualificação técnica dos profissionais envolvidos com o diagnóstico laboratorial; e) condições estruturais de trabalho adequadas; f) segurança nos resultados; g) custos aceitáveis; h) integração e cooperação com outros profissionais de saúde, bem como com a rede de serviços públicos e privados na qual os laboratórios estão inseridos (BRASIL, 2002).

Segundo Amaral *et al.* (2014), compete ao cirurgião-dentista solicitar exames complementares, pois algumas situações sistêmicas poderão dificultar o tratamento ou alterar o prognóstico. Ainda segundo esses autores, o conhecimento e a interpretação dos resultados de exames complementares pode contraindicar a realização de intervenções ou cirurgias concluindo que essa abordagem é relevante porque uma considerável parte dos profissionais formados em odontologia apresenta dificuldade na solicitação e interpretação dos mesmos.

Ortega, Delgado e González (2019) destacam que na prática odontológica é frequente a solicitação de exames/biomarcadores laboratoriais em situações pré-operatórias para avaliação do quadro clínico e identificação de pacientes potencialmente de risco e que em virtude da presença de alguma doença de base poder modificar ou complicar a intervenção cirúrgica. Ainda segundo esses autores, é obrigatório que o dentista

conheça a existência de exames e suas indicações, solicite-os quando necessário e não tenha dificuldade nessa solicitação quando a situação clínica exigir. Quando detectada anormalidade nos resultados o paciente deve ser encaminhado para um especialista.

2.2.2 Biomarcadores sistêmicos solicitados em odontologia

Visando uma solicitação mais racional de exames laboratoriais, além dos aspectos meramente clínicos, o profissional precisa considerar aspectos econômicos que impactam tanto no sistema de saúde quanto sobre o indivíduo. Segundo Amaral *et al.* (2014), para que os cirurgiões dentistas possam utilizar os resultados de exames laboratoriais faz-se necessário a indicação e correta interpretação para a prevenção de complicações perioperatórias.

O significado de cada resultado com ou sem alterações e o que estes achados laboratoriais representam durante o acompanhamento do paciente, ou ainda, quais as medidas pré-operatórias que poderão ser empregadas, tornam o conhecimento da análise e interpretação desses exames importante para os profissionais (NETTO *et al.*, 2009).

Após a solicitação dos exames laboratoriais ocorre a etapa de coleta, em seguida a de mensuração dos biomarcadores e finaliza com a divulgação dos seus respectivos resultados que frequentemente ocorre por meio de laudos que devem ser apresentados aos profissionais solicitantes para serem interpretados. Em geral, segundo Amaral *et al.* (2014) após consultas odontológicas as solicitações mais frequentes de exames laboratoriais incluem Hemograma, Coagulograma e Glicemia. Entre os exames laboratoriais mais solicitados tanto na rotina clínica quanto na pesquisa em odontologia com ênfase em periodontia a literatura já publicada aponta para os seguintes exames e/ou biomarcadores sistêmicos:

1) **Hemograma completo**: composto pelo: a) *Eritrograma* incluindo as características qualitativas e quantitativas relacionadas com as hemácias (série vermelha); b) *Leucograma* que apresenta o perfil leucocitário (série branca) também em relação aos seus aspectos quantitativos e qualitativos; e, c) *Plaquetograma* que inclui a análise quantitativa e qualitativa das plaquetas. O hemograma completo, portanto avalia o perfil hematológico dos indivíduos;

2) **Coagulograma e dosagem do fibrinogênio:** esses exames laboratoriais avaliam as três etapas da hemostasia (hemostasia primária, coagulação sanguínea e fibrinólise) sendo frequentemente solicitado no período pré-operatório;

3) **Perfil metabólico glicêmico:** frequentemente solicitado pela mensuração dos biomarcadores Glicemia em jejum, Teste de tolerância oral à glicose, Hemoglobina glicada (HbA_{1c}) e dosagem de insulina na tentativa de avaliar o metabolismo dos carboidratos;

4) **Perfil do metabolismo lipídico:** avaliado pela mensuração dos níveis séricos do Colesterol total (TC), suas frações (HDL-C, LDL-C e VLDL-C), bem como a dosagem de Triglicérides (TG) e da Lipoproteína A (LipoA);

5) **Perfil do metabolismo ósseo:** auxiliar no diagnóstico de alterações da formação óssea através da dosagem dos biomarcadores Cálcio plasmático, Fósforo plasmático, Fosfatase Alcalina, Osteocalcina, Vitamina D e do Hormônio da Paratireoide (PTH);

6) **Perfil inflamatório:** utilizado no diagnóstico e tratamento da periodontite dado a sua natureza pró inflamatória. Os biomarcadores adotados são a Proteína C reativa (PCR), Velocidade de hemossedimentação (VHS), Interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral (TNF);

7) **Perfil hepato-biliar:** apresentado por meio de biomarcadores de função, lesão e obstrução desse sistema. Os exames elencados são dosagem da Albumina (ALB) sérica através do exame Proteínas totais e frações, Bilirrubinas plasmáticas (BIL), Aspartato aminotransferase (AST/TGO), Alanina aminotransferase (ALT/TGP) e Gama-GT (GGT).

8) **Perfil do sistema urinário:** para avaliação do trato urinário inferior e superior. Avaliado através do exame laboratorial denominado Sumário de urina, dosagem de Creatinina plasmática (CRE) com o cálculo da Taxa de filtração glomerular (TGF) para avaliação da função renal, dosagem do Ácido úrico plasmático (AUR) como componente relacionado a lesão juntamente com a determinação da microalbuminúria;

9) **Perfil de avaliação cardíaca:** por apresentar forte associação com inflamação sistêmica e para esse perfil são adotados os biomarcadores Lactato desidrogenase (LDH), Mioglobina, Creatina fosfoquinase (CPK) sua isoenzima específica do miocárdio, CK-MB e a dosagem de Troponina I.

No Quadro 1 está descrito o resumo contendo elenco de exames laboratoriais adotados nesse estudo. O rol de exames foi subdividido conforme a avaliação clínica

e segundo sua aplicação voltada para odontologia com ênfase no diagnóstico e tratamento em periodontia.

Quadro 1 - Avaliação clínica de biomarcadores sistêmicos utilizados como exames complementares e auxiliares no diagnóstico e tratamento em periodontia.

Avaliação clínica	Biomarcadores sistêmicos	
Perfil hematológico	Hemograma	
Perfil da coagulação	Coagulograma	Fibrinogênio
Perfil metabólico glicêmico	Glicemia	Hemoglobina glicosilada
	Teste de tolerância à glicose	Insulina plasmática
Perfil metabólico lipídico	Colesterol Total	Colesterol VLDL
	Colesterol HDL	Triglicérides
	Colesterol LDL	Lipoproteína (A)
Perfil do metabolismo ósseo	Cálcio	Osteocalcina
	Fósforo	Vitamina D
	Fosfatase alcalina	PTH
Perfil inflamatório	Proteína C reativa	Interleucina-6 (IL6)
	VHS	Fator de necrose tumoral
Perfil hepato-biliar	Proteínas totais e frações	ALT/TGP
	Bilirrubinas plasmáticas	Gama-GT
	AST/TGO	
Perfil do sistema urinário	Sumário de Urina	Ácido úrico
	Creatinina (TFG)	Microalbuminúria
Avaliação cardíaca	Lactato desidrogenase (LDH)	CK-MB
	Mioglobina	Troponina I
	Creatina fosfoquinase (CPK)	

Fonte: autores

Orientações gerais sobre a fase pré-analítica que envolve desde o atendimento do profissional em saúde, até a etapa de coleta de espécimes clínicos no laboratório estão descritos no **Apêndice A**. Os métodos laboratoriais utilizados para mensurar os biomarcadores empregados nesse estudo estão descritos no **Apêndice B** que apresenta, de forma resumida, no quadro que o compõe cada biomarcador, seu método de análise, unidades de medida e valores de referência. O **Apêndice C** consta da descrição de alguns interferentes nos resultados de exames laboratoriais.

2.3 UTILIZAÇÃO DA RAZÃO TG/HDL-C NA ROTINA CLÍNICA

Segundo Vieira *et al.* (2011), a utilização de estimativas que possam ser calculadas a partir do perfil lipídico e de outros parâmetros determinados no laboratório é de grande importância clínica e econômica para uso rotineiro desde que substituam com segurança os marcadores já consolidados. As técnicas consideradas como padrão-

ouro muitas vezes apresentam dificuldades metodológicas, necessidade de pessoal qualificado para execução e custos mais elevados. Esses autores ainda apresentam a razão Triglicérides/Colesterol da Lipoproteína de Alta Densidade (TG/HDL-C) como biomarcador prontamente disponível, mais barato, fácil de ser executado e que representaria substituto razoável para a definição de alterações sistêmicas.

A razão TG/HDL-C, segundo Bhalodkar, Blum e Enas (2006), pode ser utilizada indiretamente como parâmetro para supor o tamanho da molécula de LDL-C mensurado normalmente pela dispendiosa técnica de ressonância magnética nuclear com espectroscopia e que estaria indiretamente associada ao risco aterogênico.

Essa razão também foi relacionada diretamente com o risco aterogênico em alguns estudos (ALMEIDA *et al.*, 2017; EEG-OLOFSSON *et al.*, 2014; LI, *et al.*, 2016; LUZ *et al.*, 2008; QUIJADA *et al.*, 2008) e como biomarcador substituto ou relacionado a resistência à insulina (GIANNINI *et al.*, 2011; KANG *et al.*, 2012; KIM *et al.*, 2012; MURGUÍA-ROMERO *et al.*, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2013). A associação entre a relação TG/HDL-C com a doença periodontal foi avaliada em adultos coreanos por Kwon *et al.* (2018).

2.3.1 Aspectos biomoleculares e fisiopatológicos

Na pesquisa desenvolvida no *Copenhagen Male Study* inicialmente foi avaliada a relação direta da concentração dos níveis sanguíneos de triglicérides como fator de risco para doença coronariana mas em etapa posterior desse estudo os desenvolvedores relativizaram a concentração desse triglicérides com os níveis de HDL-C e chegaram a associação com risco cardiovascular de forma mais precisa (JEPPESEN *et al.*, 1998).

Níveis elevados da razão TG/HDL-C seriam quantitativamente determinados pela condição de elevação dos níveis de triglicérides e/ou diminuição da concentração plasmática do HDL-C. Segundo Bhalodkar; Blum e Enas (2006) a elevação dessa razão estaria relacionada com maior presença de partículas de LDL-C de menor volume do fenótipo tipo B que promoveria maior risco de doença cardiovascular.

A relação aterogênica entre os níveis elevados de triglicérides e diminuídos de HDL-C possibilita maior concentração plasmática de lipoproteína de muito baixa densidade (LDL-C) formando moléculas pequenas e densas que durante a lipólise acumulariam na circulação sofrendo catabolismo acelerado fechando assim o círculo aterogênico e

maior predisposição de oxidação lipídica com consequente formação de placas de ateroma (BRINTON; EEISENBERG; BRESLOW, 1991).

A inflamação crônica pode ser desencadeada por diversos estímulos nocivos como patógenos ou frações dos mesmos. Mediadores inflamatórios como a IL-6 e o TNF- α presentes no fluido gengival crevicular podem desempenhar um papel importante na relação entre a doença periodontal e hiperlipidemia (FENTOGLU *et al.*, 2012).

Essas citocinas influenciam no metabolismo lipídico promovendo aumento na produção de óxido nítrico e como consequência aumento das concentrações circulantes de ácidos graxos não esterificados. A presença de citocinas promovendo alteração lipídicas em associação com proteínas inflamatórias elevadas, como o fibrinogênio, na presença de plaquetas, células endoteliais vasculares ativadas levam o indivíduo a um estado pró-coagulante (KIMAK *et al.*, 2015).

Por outro lado, a redução de mediadores inflamatórios (TNF- α e IL-6) que estão associados tanto à hiperlipidemia quanto com a periodontite pode contribuir para redução do estado pró-inflamatório e pró-coagulante promovendo assim a diminuição no estresse oxidativo influenciando no controle da dislipidemia aterogênica tendo impacto com consequente melhoria sobre a aterosclerose e doenças cardiovasculares (KIMAK *et al.*, 2015).

Luz *et al.* (2008) avaliando a associação entre os níveis lipídicos especialmente a razão TG/HDL-C com a extensão da doença coronariana consideram que um resultado anormalmente elevado indica um perfil lipídico aterogênico e, portanto, um risco para o desenvolvimento de doença coronariana. Nesse estudo os autores concluem que embora variáveis lipídicas estejam associadas à extensão da doença coronariana, a razão TG/HDL-C mostrou maior força de associação com a extensão da lesão cardíaca.

Segundo Mclaughlin *et al.* (2005) a razão TG/HDL-C foi relatada como sendo tão relacionada à resistência à insulina quanto a própria dosagem de insulina e cálculo do índice HOMA-IR indicando esse biomarcador como substituto mais simples para avaliação dessa resistência.

2.3.2 Pontos de corte e valores de referência adotados

Diversos estudos apresentam proposta sobre a utilização da razão TG/HDL-C como substituto de outros biomarcadores mas para tanto faz-se necessário a definição de pontos de corte ou definição de valores de referência para população a ser adotada. Estudo realizado por Bhalodkar; Blum e Enas (2006) com o objetivo de testar a hipótese de que a razão TG/HDL-C prediz o tamanho de partícula de LDL-C, portanto, seu fenótipo, adotou como ponto de corte o valor igual ou superior a **3,8** como resultado aproximado da divisão entre os níveis para triglicérides em jejum considerado como referência (150mg/dL) pelos níveis de referência do HDL-C (40mg/dL) extraídos da III Diretriz Nacional adotada na Índia.

Li *et al.* (2008) avaliando a associação entre a insulinemia e a razão TG/HDL-C definiram como ponto de corte **3,5** que também foi adotado por Mclaughlin *et al.* (2005). Esses autores, no entanto, relatam que a magnitude da associação entre hiperinsulinemia com elevada razão TG/HDL-C foi diferente ao usar como ponto de corte um valor único sugerindo não ser aplicável em populações com características distintas. Ao reavaliar as características étnicas e raciais demonstraram que o ponto de corte ideal seria **3,0** (para brancos não hispânicos e americanos mexicanos) e de **2,0** para não hispânicos negros com sensibilidade e especificidade razoáveis para esses pontos de corte. Luz *et al.* (2005) sugerem que o ponto de corte para doença coronariana utilizando a razão TG/HDL-C poderia ser igual ou superior a **4,0**.

2.3.3 Aplicações clínicas da razão TG/HDL-C

Segundo Frohlich e Dobiášová (2003), a razão TG/HDL-C foi usada como excelente preditor para presença de lesões ateroscleróticas coronárias entre os 1.108 indivíduos avaliados comparando com os resultados da angiografia coronária. Gaziano *et al.* (1997) relataram que a razão TG/HDL-C representa um forte preditor de infarto do miocárdio. Li *et al.* (2008) concluíram que a razão TG/HDL-C pode ser um indicador clinicamente simples e útil para hiperinsulinemia entre adultos não diabéticos, independentemente da raça/etnia.

Giannini *et al.* (2011) reforçam que a determinação da razão TG/HDL-C requer apenas as dosagens de triglicérides e HDL-C em jejum e não precisam de análise de outro parâmetro como a insulina ou do desempenho de testes mais elaborados e complexos

como o WBISI que requer a realização de um teste de tolerância à glicose (TTG) associado utilizando cálculos considerando a glicemia e insulina dosadas ao mesmo tempo.

Mclaughlin. *et al.* (2003) avaliaram a razão TG/HDL-C com a resistência à insulina em 258 pessoas com sobrepeso ou obesidade encontrando associação positiva. Bovet *et al.* (2006) avaliaram em estudo realizado no leste africano a razão TG/HDL-C sendo que a mesma apresentou associação significativa com a determinação da resistência à insulina comparada com o índice HOMA.

Segundo Li *et al.* (2008), a razão TG/HDL-C pode ser classificada como marcador associado com a resistência à insulina assim como acontece com a determinação da própria insulina sérica em jejum e, portanto, é visto como uma forma clinicamente útil para identificar ao mesmo tempo resistência à insulina e dislipidemia.

Segundo Luz *et al.* (2008) a razão TG/HDL-C pode ser promissora como um índice substituto para avaliação da aterogenicidade através do perfil lipídico plasmático mas concluem que mais estudos são necessários para comprovar essa relação.

2.3.4 Estudos que avaliaram a razão TG/HDL-C com alterações sistêmicas

Embora existam estimativas mais precisas para avaliação da resistência à insulina como no índice HOMA-IR a dosagem de insulina sérica não é solicitada frequentemente por profissionais e nem mensurada rotineiramente pela maioria dos laboratórios clínicos. Já a razão TG/HDL-C pode ser facilmente determinada usando resultados extraídos do perfil lipídico convencional (GURAV, 2012).

Em estudo de revisão realizado por Griffiths e Barbour (2010) as autoras indicam que há evidências de que a periodontite altera o perfil das lipoproteínas para um quadro mais pró-aterogênico, descrevem que os níveis de LDL-C e triglicérides aumentam em contraste com a diminuição dos níveis de HDL-C. Essas autoras ainda analisam a terapia periodontal como mecanismo para auxiliar na mudança desse perfil para um quadro mais saudável contribuindo com a redução dos índices subclínicos de aterosclerose.

A resistência à insulina é um estado em que o corpo necessita de maiores quantidades desse hormônio para manter o estado euglicêmico e tem sido associada ao desenvolvimento de síndrome metabólica, doença cardiovascular, carcinogênese e

um aumento da mortalidade causado pela alteração no metabolismo da glicose, de lipídios e estimulação de mitogênese e dano ao DNA (SUMNER *et al.*, 2005).

No estudo de Kwon *et al.* (2018) foi observada associação entre a razão TG/HDL-C com doença periodontal em adultos coreanos, mesmo após ajuste para idade, circunferência da cintura, pressão arterial sistêmica, glicose em jejum, atividade física, renda familiar, tabagismo, hábito de consumo de bebida alcoólica, comportamento em relação aos cuidados com a saúde bucal e uso de medicação antilipídêmica. Segundo esses autores, o grupo de homens apresentou maior prevalência de doença periodontal nos tercis intermediário e superior da razão TG/HDL-C comparados com o grupo de tercil inferior. As mulheres apresentaram maior prevalência da doença periodontal de forma significativa apenas no grupo tercil superior em comparação aos tercis médio e inferior. Os autores atribuem entre as limitações da pesquisa a escassez de outros estudos sobre a previsibilidade de doença periodontal com base na razão TG/HDL-C. Esses autores foram os pioneiros em publicar estudo que associou a razão TG/HDL-C com periodontite. Até a conclusão dessa investigação esses autores foram os únicos a publicados nessa temática.

No Quadro 2 são apresentados, de forma resumida, alguns estudos que empregaram a razão TG/HDL-C como preditor de alterações sistêmicas. No quadro são descritas as características relacionadas com a identificação (autoria, ano do estudo, periódico, local em que realizado, desenho e amostra utilizada), objetivo, variáveis independente e dependente utilizadas, medidas de associação encontradas, potenciais confundidores e os principais resultados para cada pesquisa. A ênfase na estratégia de busca desses estudos foi a associação entre a razão TG/HDL-C com periodontite.

Quadro 2 - Alguns estudos que utilizaram a razão TG/HDL-C como preditor de alterações sistêmicas.

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Gaziano et al. 1997 Circulation Estados Unidos Caso-controle Amostra n= 599 adultos	Avaliar a relação entre os níveis de TG em jejum com outros parâmetros lipídicos como fatores de risco para o infarto do miocárdio (IM).	*TG/HDL-C foi obtido por meio de espectrofotometria e classificada em quartil (quartil mais inferior como referência). Os níveis de TG foram transformados em log para normalizar a distribuição.	* Fatores de risco para IM. Mensurado por conjunto de informações coletadas relacionadas ao período de tempo antes do IM para os indivíduos pertencentes ao grupo de caso. Mesmo conjunto de coleta de dados aplicado ao grupo controle.	Modelo 2 TG/HDL-C x IM *RR_{ajustado}= 4,1; 95%CI: 2,0–8,5 Modelo 3 TG/HDL-C x IM *RR_{ajustado}= 5,8; 95%CI: 2,8–12,1. Modelo 4 TG/HDL-C x IM *RR_{ajustado}= 16,0; 95%CI: 7,7–33,1.	Modelo 1: não ajustado Modelos 2, 3 e 4 ajustados: Idade História de tratamento para hipertensão História de diabetes IMC Personalidade tipo A História familiar de infarto do miocárdio Consumo de álcool Prática de atividade física Tabagismo Ingesta calórica Percentual de ingestão de gordura.	Em comparação com o quartil mais baixo, os indivíduos pertencentes ao quartil mais alto tiveram um risco 16,0 vezes maior de IM (IC95% = 7,7 a 33,1; p< 0,001) após ajuste multivariado. Segundo os autores os dados sugerem que a razão TG/HDL-C pode ser um marcador importante do metabolismo TG anormal fornecendo informações adicionais valiosas sobre o potencial aterogênico de um perfil lipídico.

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Bhalodkar, Blum e Enas 2006 <i>The American Journal of Cardiology</i> Índia Transversal Amostra n= 146 adultos	Avaliar se a razão TG/HDL-C $\geq 3,8$ prediz o tamanho da partícula de Colesterol da Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-C) apontando para o fenótipo B, bem como concentrações de partícula LDL-C, e, portanto, maior risco de doença cardiovascular.	* TG/HDL-C $\geq 3,8$, obtido por meio de espectrofotometria.	* Tamanho da partícula de LDL-C; * Frequência do fenótipo B do LDL- C; * Concentração da partícula de LDL-C. Para tanto, se empregou a ressonância magnética nuclear com espectroscopia.	Não foram apresentadas as medidas de associação, embora os autores citem análises de regressão logística múltipla, os achados foram apresentados pelo valor de $p \leq$ 0,05.	Idade Sexo Tipo de dieta Prática de exercício físico Tabagismo Hábito de consumo de álcool Índice de massa corpórea (IMC) História de doença cardiovascular (DCV) Menopausa Hipertensão Diabetes mellitus (DM) Uso de medicamentos β -bloqueadores	Homens apresentaram média (42,0%) significativamente ($p <$ 0,0000001) maior de razão TG/HDL-C se comparados com as mulheres (11,0%) do estudo. A média da razão em mulheres foi de $1,1 \pm 1,4$ enquanto nos homens foi de $3,7 \pm 2,3$ apresentando diferença estatística ($p = 0,000004$). Os níveis médios entre a pior razão ($\geq 3,8$) comparada com os níveis adequados foram, $5,97 \pm 1,56$ $1,95 \pm$ $0,86$, respectivamente com $p =$ 0,0000001.

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Li et al. 2008 Cardiovascular Diabetology Estados Unidos Transversal Amostra n= 2652 adultos	Determinar existe associação entre as dosagens de Triglicérides (TG), Lipoproteína de Alta Densidade (HDL-C), razão TG/HDL-C e insulinemia segundo raça e etnia. Avaliar os pontos de corte para cada grupo considerado.	* Raça/etnia classificada segundo o National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002) nas seguintes categorias: 1) brancos não hispânicos (NWH); 2) pretos não hispânicos (NHB); 3) mexicano-americanos (MA).	* TG/HDL-C com ponto de corte de $\geq 3,5$ obtido por meio de espectrofotometria. * Insulina com ponto de corte de $\geq 13,131$ uU/mL obtido por meio de radioimunoensaio.	Modelo 1 NWHxTG/HDL-C * Homens $\beta_m = 0,19$; SE = 0,02; $\beta_s = 0,27$ ($\alpha = 0,05$) * Mulheres $\beta_m = 0,24$; SE = 0,05; $\beta_s = 0,30$ ($\alpha = 0,05$) Modelo 2 NHBxTG/HDL-C * Homens $\beta_m = 0,24$; SE = 0,04; $\beta_s = 0,25$ ($\alpha = 0,05$) * Mulheres $\beta_m = 0,21$; SE = 0,05; $\beta_s = 0,24$ ($\alpha = 0,05$) Modelo 3 MAXTG/HDL-C * Homens $\beta_m = 0,22$; SE = 0,04; $\beta_s = 0,31$ ($\alpha = 0,05$) * Mulheres $\beta_m = 0,34$; SE = 0,03; $\beta_s = 0,40$ ($\alpha = 0,05$).	Todos os modelos foram ajustados para: Idade Escolaridade Renda Tabagismo Pressão arterial sistólica Proteína C reativa Circunferência da cintura.	Após os ajustes para potenciais confundidores TG, HDL-C e a razão TG/HDL-C foram significativamente associado à dosagem de insulina nos três grupos raciais/étnicos. Nenhuma diferença significativa nos coeficientes de regressão entre quaisquer grupos raciais/étnicos foi detectada (considerando $P > 0,017$ com ajuste de Bonferroni). Não houve interação significativa entre raça/etnia e TG, HDL-C ou com a razão TG/HDL-C (P variou de 0,22 a 0,98) com a dosagem de insulina combinando esses dados.

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Luz et al. 2008 CLINICS Brasil Transversal Amostra n= 374 adultos	Investigar a associação entre o perfil lipídico* e, especificamente, a razão TG/HDL-C com a extensão da doença coronariana.	* Extensão da lesão coronária dividida em categorias (0 a 5) obtido por meio de Índice Friesinger (FI).	* TG/HDL-C; * Colesterol total; * Triglicérides; * LDL-C; * HDL-C. Para tanto, se empregou a espectrofotometria e foram divididos em quartis.	Modelo 1 FI x TG/HDL-C comparando o primeiro e último quartis *OR = 3,31; 95%CI: 1,78–6,14	Os autores não apresentaram os potenciais confundidores apesar de descrever na limitação do estudo o uso de medicamentos ou o estado inflamatório dos indivíduos.	A análise univariada relacionando a extensão da doença coronariana apresentou relação direta com os quartis do triglicerídeos (p=0,0017) e com a razão TG/HDL-C (p=0,00001) e uma relação inversa com os quartis de HDL-C (p=0,0001) . A análise multivariada através da regressão logística evidenciou que a relação TG/HDL-C apresentou correlação mais forte com a extensão de doença coronariana. O aumento do quartil HDL-c levou a incremento de 22% de diminuição na extensão enquanto que a razão TG/HDL-C levaram a um aumento de 30% na extensão da doença (B=0,265; S.E.=0,079; Sig=0,001; Exp(B)=1,304).

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Quijada et al. 2008 <i>Pediatric</i> <i>Diabetes</i> Venezuela Transversal Amostra n= 67 crianças	Avaliar a utilidade da razão TG/HDL-C em um grupo de crianças obesas, com sobrepeso e com peso normal determinando sua relação com a proteína C reativa (PCR), leptina, resistência à insulina e outros marcadores de risco cardiovascular ou síndrome metabólica (SM).	* Avaliação antropométrica Utilizou o estadiômetro Harpenden para medição da altura. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado usando Venezuelan children of Fundacredesa-INN-USB Os participantes foram classificados como: 1) Obesos (OB) IMC acima do percentil 97°; 2) Sobrepeso (OW) IMC entre o 90° e 97°; 3) Peso normal (NW) IMC entre o 10° e 90° percentis.	* Perfil lipídico*; Para tanto, se empregou a espectrofotometria. * Glicose em jejum Insulina em jejum; * Insulina em jejum Para tanto, se empregou a quimioluminescência. * HOMA-IR obtido por meio de cálculo considerando os níveis de glicemia e insulina em jejum. * Proteína C reativa obtido por meio de turbidimetria. * Leptina obtido por meio de radioimunoensaio.	<u>Modelo 1</u> NW x TG/HDL-C Média (DP): 2,92±1,24 <u>Modelo 2</u> OW x TG/HDL-C * Média (DP): 3,43±2,20 <u>Modelo 3</u> OB x TG/HDL-C * Média (DP): 3,84±1,34 (p=0,05, versus NW)	Os autores não destacaram os potenciais confundidores no momento de apresentação dos dados.	A razão TG/HDL-C apresentou proporções significativamente maiores no grupo de obesos versus crianças com peso normal (p= 0,05). Entre as crianças obesas 69,0% apresentaram razão TG/HDL-C mais elevada (p= 0,01). A análise de correlação evidenciou que a circunferência abdominal (r=0,249, p=0,04), IMC (r=0,252, p=0,04) e o percentual de gordura (r=0,318, p=0,009) apresentaram correlação significativa com TG/HDL-C. A razão TG/HDL-C esteve positivamente correlacionada com a média de pressão arterial (r=0,323, p=0,008), mas não com os índices HOMA, QUICKI e dosagem de insulina. As crianças com SM (n=21, média 4,43±1,07) apresentaram razão TG/HDL-C significativamente maior (p=0,0001) que as diagnosticadas sem SM (n=46, média 2,97±1,65). Quando usada a regressão logística MS e IMC como variáveis dependentes notou-se que a razão TG/HDL-C permanecia com associação significativa (p=0,02, IC95% 1,11-4,29).

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Giannini et al. 2011 Diabetes care Estados Unidos Coorte Amostra n= 1452 jovens obesos	Avaliar se a razão TG/HDL-C está associada à resistência à insulina e qual a influência da raça/etnia nesses resultados.	* Grupos étnicos divididos por sexo em três grupos: 1) Brancos (W); 2) Hispânicos (H); 3) Afro-americanos (A), definidos por autodeclaração.	* Teste do estado hiperinsulinêmico-euglicêmico. * Teste oral de tolerância à Glicose (TTGO) * TG/HDL-C com pontos de corte para cada grupo brancos > 1,97, hispânicos > 1,92, afro-americanos > 1,18, obtido por meio de espectrofotometria. * Insulina obtido por meio de radioimunoensaio. * HOMA-IR e WBISI obtidos por meio de cálculos considerando os níveis de glicemia e insulina.	Modelo 1 W x TG/HDL-C * Homens Média = 3,48±2,46 * Mulheres Média = 3,16±2,26 (p = 0,105) Modelo 2 H x TG/HDL-C * Homens Média = 3,41±3,09 * Mulheres Média = 3,00±2,29 (p = 0,280) Modelo 3 A x TG/HDL-C * Homens Média = 2,02±1,39 * Mulheres Média = 1,98±1,34 (p = 0,830).	Os autores não destacaram os potenciais confundidores no momento de apresentação dos dados.	A amostra foi estratificada em cada grupo étnico em tercís em função da razão TG/HDL-C. As variáveis idade e sexo entre os tercís foi semelhante nos três grupos étnicos. Embora um aumento significativo no índice de massa corpórea e circunferência da cintura entre os tercís tenha sido observado em todos os três grupos étnicos, nenhuma diferença foi documentada para a composição corporal. Em cada grupo étnico dentro dos tercís crescentes o WBISI diminuiu progressivamente (W, p<0,001; H, p<0,001; A, p<0,001) e índice HOMA-IR aumentou indicando piora da resistência à insulina (W, p<0,000; H, p<0,000; A, p<0,000). Testando a capacidade em prever a resistência à insulina, independente de sexo ou etnia, comparando com o HOMA-IR a razão TG/HDL-C foi associada (p<0,001). A correlação da razão TG/HDL-C (r= 0,388) como marcador de resistência à insulina comparada ao índice HOMA-IR (r= 0,219) apresentou-se mais forte.

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Vieira et al. 2011 Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial Brasil Transversal Amostra n= 60 adultos	Utilizar a razão TG/HDL-C e os níveis da proteína C reativa para a avaliação clínica e laboratorial do risco cardiovascular em pacientes de ambos os sexos com doença arterial coronariana.	* Sexo/gênero	* Perfil lipídico*; * TG/HDL-C obtido por meio de espectrofotometria. * Proteína C reativa ultra sensível (PCR- US), obtida por meio de turbidimetria.	<u>Homens x</u> <u>TG/HDL-C</u> Média (DP): 3,00±2,2 <u>Mulheres x</u> <u>TG/HDL-C</u> * Média (DP): 2,37±1,92	Os autores não destacaram os potenciais confundidores no momento de apresentação dos dados.	A análise dos dados mostrou distribuição não paramétrica e correlação positiva (coeficiente de correlação linear de Spearman) entre a PCR-US e a razão TG/HDL- C (r=0,4; p=0,0442; n=36) apenas para os dados dos pacientes do sexo feminino. Os valores da PCR-US no sexo masculino encontram-se na faixa de risco moderado e no feminino, de alto risco cardiovascular. A análise inferencial conjunta dos demais dados não mostrou significância.

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Kang et al. 2012 Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases Coreia Transversal Amostra n= 8.411 adultos	Avaliar associação da razão TG/HDL-C com a resistência à insulina assim como investigar a interação dessa razão com a medida da circunferência da cintura.	* HOMA-IR definindo como resistência valores acima do ponto de corte do 4º quartil (>2,11 para os homens e >2,28 para mulheres). Esse índice foi obtido por meio de cálculo considerando os níveis de glicemia e insulina em jejum. * Glicose , foi empregada a espectrofotometria * Insulina em jejum; obtida por meio de radioimunoensaio.	* TG/HDL-C definido como pontos de corte para cada quartil por gênero em: <u>Homens</u> Q1< 1,92 Q2 1,93 a 3,08 Q3 3,09 a 4,90 Q4> 4,90 <u>Mulheres</u> Q1< 1,63 Q2 1,64 a 2,49 Q3 2,50 a 3,93 Q4>3,93 * Perfil lipídico, para tanto, foi empregada a espectrofotometria.	<u>Homens x TG/HDL-C</u> * Mediana (1º e 4º quartil): <u>Sem resistência</u> 2,78 (1,76, 4,41) <u>Com resistência</u> 4,20 (2,72, 6,24) p<0,01 <u>Mulheres x TG/HDL-C</u> * Mediana (1º e 4º quartil): <u>Sem resistência</u> 2,31 (1,54, 3,66) <u>Com resistência</u> 3,18 (2,04, 4,76) p<0,01	<u>Ajuste por gênero</u> Correlação de Pearson entre a razão TG/HDL-C com a medida circunferência da cintura (CC) (0,27, p<0,001) Índice HOMA-IR (0,18, p<0,001). <u>Modelo 1:</u> Ajustado para idade, pressão arterial, glicose, exercício físico, tabagismo e ingestão diária de álcool. <u>Modelo 2:</u> ajustado pelo IMC, além dos fatores do Modelo 1. <u>Modelo 3:</u> ajustado para IMC, CC além dos fatores no Modelo 1	Houve associação entre a razão TG/HDL-C resistência à insulina em ambos os sexos (p< 0,01). Comparando o primeiro quartil (Q1) com o mais elevado (Q4) a razão TG/HDL-C em relação a resistência à insulina apontou OR de 3,65 (2,75-4,83) e 2,96 (2,39-3,66) no Modelo 1 e 2,33 (1,72-3,16) e 2,16 (1,72-2,71) no Modelo 3 para homens e mulheres, respectivamente. Após a estratificação da circunferência da cintura em quartis, o efeito da razão TG/HDL-C na resistência à insulina permaneceu associado, independentemente do quartil da circunferência.

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Kim et al. 2012 Diabetes research and clinical practice Coreia Transversal Amostra n= 7623 adultos	Avaliar se existe associação entre a razão TG/HDL-C com a resistência à insulina mesmo após ajustes com fatores de confusão como a medida da circunferência da cintura (CC).	* HOMA-IR definindo como resistência valores iguais ou acima do ponto de corte do 75° percentil ($\geq 2,59$ para homens e mulheres). Esse índice foi obtido por meio de cálculo considerando os níveis de glicemia e insulina em jejum. * Glicose , foi empregada a espectrofotometria * Insulina em jejum; obtida por meio de radioimunoensaio.	* TG/HDL-C definido como pontos de corte para cada quartil por gênero em: <u>Homens</u> Q1 $\leq 1,68$ Q2 1,69 a 2,74 Q3 2,75 a 4,50 Q4 $> 4,51$ <u>Mulheres</u> Q1 $\leq 1,14$ Q2 1,15 a 1,85 Q3 1,86 a 3,05 Q4 $> 3,05$ * Perfil lipídico, para tanto, foi empregada a espectrofotometria.	<u>Homens x TG/HDL-C</u> * Mediana (1° e 4° quartil): <u>Sem resistência</u> 2,46 (1,54, 4,02) <u>Com resistência</u> 3,79 (2,45, 5,95) $p < 0,01$ <u>Mulheres x TG/HDL-C</u> * Mediana (1° e 4° quartil): <u>Sem resistência</u> 1,69 (1,06, 2,73) <u>Com resistência</u> 2,56 (1,53, 4,20) $p < 0,01$	<u>Modelo 1:</u> Ajustado pela idade, pressão arterial, glicose, tabagismo, ingestão de álcool, exercício físico. <u>Modelo 2:</u> ajustado pelo IMC, além dos fatores do Modelo 1. <u>Modelo 3:</u> ajustado para IMC, CC além dos fatores no Modelo 1	Houve associação entre a mediana da razão TG/HDL-C tanto em homens quanto em mulheres quando esses grupos foram divididos pela ausência ou presença de resistência pelo HOM-IR ($p < 0,01$ para ambos). Utilizando a correlação de Pearson a razão TG/HDL-C influenciou a resistência à insulina comparada com o HOMA-IR tanto para homens (0,181, $p < 0,01$) quanto para mulheres (0,1999, $p < 0,01$). Comparando o primeiro quartil (Q1) com o mais elevado (Q4) a razão TG/HDL-C em relação a resistência à insulina apontou OR (IC:95%) de 4,33 (3,22-5,84) e 4,39 (3,44-5,60) no Modelo 1; 2,62 (1,92-3,60) e 3,23 (2,51-4,16) no Modelo 2; e 2,48 (1,80-3,39) a 3,05 (2,36-3,93) no modelo 3 para homens e mulheres, respectivamente apresentando significância estatística em todos esses grupos após ajustes.

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Murguía-Romero et al. 2013 <i>Journal of Lipid Research</i> México Transversal Amostra n= 2.244 adultos jovens	Verificar se a idade influencia a razão TG/HDL-C sobre seu componente resistência à insulina e se essa razão pode ser utilizada como marcador de risco cardiometabólico em adultos jovens.	* Sexo/gênero * TG/HDL-C para essa razão foi definidos como pontos de corte aletrado para cada gênero os seguintes valores: <u>Homens</u> Q4≥ 3,48 (aproximado para 3,50) <u>Mulheres</u> Q4≥2,43 (aproximado para 2,50)	* HOMA-IR obtido por meio de cálculo considerando os níveis de glicemia e insulina em jejum. * QUICKI obtido por meio de cálculo considerando os níveis de glicemia e insulina em jejum.	<u>Homens x TG/HDL-C</u> Média (DP): 2,79±1,76 <u>Mulheres x TG/HDL-C</u> Média (DP): 2,21±1,61 (p<0,001)	Os autores não destacaram os potenciais confundidores no momento de apresentação dos dados.	A razão TG/HDL-C apresentou relação com o índice Homa-IR entre as mulheres que apresentaram calor alterado se comparada com as normais (média 3,1±2,0 e 2,1±1,1, respectivamente e p<0,001). Entre os homens também houve associação média de 2,9±1,5 nos alterados contra 1,7±1,0 nos não alterados (p<0,001). Quase todas as variáveis relacionadas com o risco cardiometabólico em homens e mulheres apresentaram associação com a razão TG/HDL-C com exceção da idade para os homens.

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Oliveira et al. 2013 Health Brasil Transversal Amostra n= 318 crianças e adolescentes	Avaliar a relação TG/HDL-C como marcador para resistência à insulina em jovens estudantes.	* TG/HDL-C para essa razão foi definido como pontos de corte com base na distribuição da mediana os seguintes valores: <u>Grupo 1</u> $<2,73$ <u>Grupo 2</u> $\geq 2,73$	* Índice de massa corpórea (IMC) utilizado Escore Z e como ponto de corte $\geq 1,5$. * HOMA-IR obtido por meio de cálculo considerando os níveis de glicemia e insulina em jejum e como ponto de corte $>3,16$. * Circunferência da cintura (CC) medida em centímetros com fita maleável.	*TG/HDL-C x IMC (G1) $0,7 \pm 1,4$ (G2) $1,7 \pm 0,8$ $p=0,000$ *TG/HDL-C x HOMA-IR (G1) $2,7 \pm 2,4$ (G2) $4,0 \pm 3,2$ $p=0,000$ *TG/HDL-C x CC (G1) $77,3 \pm 16,2$ (G2) $89,6 \pm 15,8$ $p=0,000$	Os autores citam que utilizaram como controle de confusão a idade, sexo, grupos étnicos e IMC sendo para tanto realizada análise de regressão logística.	Associações positivas foram observadas para a relação TG/HDL-C com circunferência abdominal ($r=0,435$; $p<0,001$), estatura ($r=0,388$; $p<0,001$), insulina de jejum ($r=0,321$; $p<0,001$), HOMA-IR ($r=0,335$; $p<0,001$), pressão arterial sistólica ($r=0,332$; $p<0,001$), pressão arterial diastólica ($r=0,185$; $p=0,001$) e proteína C reativa ($r=0,204$; $p=0,001$). Ajustando pela idade, sexo e etnia, a relação TG/HDL-C foi uma variável independente prevendo resistência à insulina (RP= 1,44; IC: 1,07-1,96; $p=0,018$). Para cada aumento de 1cm na CC houve um incremento de 0,04 unidade da razão TG/HDL-C e no grupo com razão $\geq 2,73$ para cada aumento de 10 (cm) na CC houve um acréscimo de 4% na razão.

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Salazar et al. 2013 Journal of Internal Medicine Argentina Coorte Amostra n= 796	Ampliar a avaliação clínica da razão TG/HDL-C através de dois objetivos principais: 1) quantificar em uma população sem doença cardíaca conhecida, o risco de doença cardiovascular associados a razão avaliados por sexo; 2) comparar o risco obtido com a razão com os critérios de diagnóstico da síndrome metabólica.	* Razão TG/HDL-C adotando os pontos de corte 2,5 e 3,5 para mulheres e homens respectivamente. * Presença ou não de síndrome metabólica (SM) usando a versão <i>Harmonizing the metabolic syndrome: da MetS</i> .	* Doença cardiovascular (DCV) diagnosticada pela presença de: angina no peito, infarto do miocárdio, revascularização do miocárdio e AVC fatal ou não.	Modelo 2 TG/HDL-CxDCV *HR _{ajustado} = 2,01; 95%CI: 1,14–3,50 Modelo 3 TG/HDL-CxDCV *HR _{ajustado} = 1,99; 95%CI: 1,13–3,52. Modelo 4 TG/HDL-CxDCV *HR _{ajustado} = 1,86; 95%CI: 1,05–3,03. Modelo 5 TG/HDL-CxDCV *HR _{ajustado} = 1,79; 95%CI: 1,02–3,21.	Modelo 1: não ajustado Modelo 2: ajustado com sexo e idade. Modelo 3: ajustado com sexo, idade e diabetes. Modelo 4: ajustado com sexo, idade e níveis de colesterol total. Modelo 5: ajustado com sexo, idade, diabetes, níveis de colesterol e número de cigarros.	A Hazard ratios (HR) não ajustada demonstrou que o desenvolvimento de um evento de DCV foi significativamente aumentado em ambos os grupos designados como risco 'alto' versus 'baixo' considerando os pontos de corte 2,5 e 3,5. A HR continuou a ser significativo após ajustes para diabetes, colesterol total e cigarros fumados em pessoas com risco "alto" em função de uma elevada razão TG/HDL-C ou com diagnóstico de SM.

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Eeg-Olofsson et al. 2014 Diabetes Research and Clinical Practice Suécia Coorte Amostra n= 54.061 adultos e idosos	Descrever relação entre sobrepeso, obesidade, doença cardiovasculares e mortalidade em indivíduos com diabetes tipo 2. Com foco nos pacientes obesos buscou-se relação com a razão TG/HDL-C.	* Índice de massa corpórea (IMC) dividido em cinco grupos: <u>Grupo (NW)</u> 18,5 a 24,9kg/m² <u>Grupo (LO)</u> 25 a 27,4kg/m² <u>Grupo (HO)</u> 27,5 a 29,9kg/m² <u>Grupo (OB)</u> 30,0 a 34,9kg/m² <u>Grupo (PO)</u> ≥35kg/m²	* TG/HDL-C para essa razão foi definidos como pontos de corte aletrado o 75° percentil definido em dois grupos com os seguintes valores: <u>Grupo 1</u> < 1,9 <u>Grupo 2</u> ≥ 1,9 obtido por meio de espectrofotometria.	Modelo 1 NW x TG/HDL-C Média ± DP G1: 0,80±0,4 G2: 2,80±1,1 p<0,001 Modelo 2 LO x TG/HDL-C G1: 0,97±0,4 G2: 2,86±1,1 p<0,001 Modelo 3 HO x TG/HDL-C G1: 1,06±0,4 G2: 2,88±1,0 p<0,001 Modelo 4 OB x TG/HDL-C G1: 1,12±0,3 G2: 2,93±1,2 p<0,001 Modelo 5 PO x TG/HDL-C G1: 1,17±0,4 G2: 2,93±1,1 p<0,001	Ajustado pelo Modelo NW com G1 Razões de risco medida pela HR (IC:95%) foram ajustadas com as variáveis idade, sexo, tabagismo e histórico de DCV, tempo de diagnóstico de diabetes, HbA1c, tipo de tratamento hipoglicêmico, PAS, LDL-C, albuminúria.	Pacientes com razão pertencente ao G1 tiveram aumento da HR para doença cardiovascular fatal comparada com as não fatal com relacionadas com níveis crescentes de IMC até o HR mais alto de apenas 1,3 com obesidade proeminente (PO). Pacientes do G2 apresentaram HR de 1,5 em relação aos com sobrepeso leve (LO) e HR de até 1,7 para aqueles com obesidade proeminente (PO). O ponto de corte foi bastante semelhante entre gênero, 1,8 para mulheres e 2,0 para homens. Usando a razão e subdividindo o grupo em mulheres e homens comparando com G1 e G2 verificou-se que a HR para os desfechos mostrou imagem semelhante nas dez categorias de quando analisando todos os pacientes, embora HR para doença cardiovascular fatal comparada com a não fatal foram um pouco maiores nas mulheres do que nos homens OB (IC:95% 1,7-1,8) e PO (IC95% 1,5-1,6).

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Li, et al. 2016 <i>Journal of Health, Population and Nutrition</i> China Transversal Amostra n= 5595 adultos	Avaliar a presença de associação entre a razão TG/HDL-C com fatores de risco cardiovascular e determinar o ponto de corte ideal para prever o risco cardiovascular nos participantes da pesquisa.	* Razão TG/HDL-C com pontos de corte que dividiu em seis grupos padronizados pela idade e divididos por sexo. <u>Grupo 1</u> ≤ 0,5 <u>Grupo 2</u> > 0,5 e ≤1,0 <u>Grupo 3</u> > 1,0 e ≤1,5 <u>Grupo 4</u> > 1,5 e ≤2,0 <u>Grupo 5</u> > 2,0 e ≤2,5 <u>Grupo 6</u> > 2,5 obtido por meio de espectrofotometria.	* Hipertensão PAS ≥ 140mmHg PAD ≥ 90mmHg * Diabetes ≥ 126mg/dL, uso de medicamentos ou história de diabetes. * Hiper-colesterolemia > 240mg/dL * Elevação do LDL-C > 160mg/dL * Diminuição do HDL-C < 40mg/dL * Hiper-trigliceridemia > 200mg/dL	Hipertensão <u>Homens</u> G6(%) x G1(%) 47,0 x 34,6 p<0,001 <u>Mulheres</u> G6(%) x G1(%) 55,0 x 21,6 p<0,001 Diabetes <u>Homens</u> G6(%) x G1(%) 17,1 x 4,9 p<0,001 <u>Mulheres</u> G6(%) x G1(%) 13,8 x 3,2 p<0,001	Os autores descrevem que os dados foram padronizados pela idade através de um método direto.	Tanto no grupo de homens quanto no de mulheres houve associação (p<0,001) com todas as variáveis consideradas nesse estudo (idade, pressão sistólica e diastólica, colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicérides, glicose e IMC). Quando as variáveis foram categorizadas em hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, elevação do LDL-C, diminuição do HDL-C e hipertrigliceridemia o aumento dos níveis na razão TG/HDL-C apresentaram associação estatística em ambos os grupos por sexo (p<0,001). A prevalência de hipertensão elevou de 34,6% para 47,0% (p<0,001) em homens e de 21,6% para 55,0% mulheres (p<0,001) comparando com os grupos G1 e G6. Diabetes também apresentou aumento de 4,9% para 17,1% (p<0,001) em homens e de 3,2% para 13,8% (p<0,001) em mulheres.

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Almeida et. al., 2017 Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria Brasil Transversal Amostra n= 90 adultos	Avaliar associação entre a razão TG/HDL-C e indicadores antropométricos de risco cardiovascular em pacientes renais crônicos em tratamento não dialítico.	* TG/HDL-C sendo considerado risco para doença cardiovascular os pontos de corte para mulheres >2,5 e para homens >3,5 obtido por meio de cálculo após dosagem por espectrofotometria. O grupo acima dos valores de referência foi chamado de alterado (AL) e abaixo do ponto de corte de adequado (AD)	* IMC obtido pela razão peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metros. * Circunferência da cintura (CC) medida em centímetros com fita maleável.	<u>TG/HDL-C x IMC</u> Grupo AD x AL OR (IC: 95%) OR_{bruta}=2,53 (1,05 – 6,06) OR_{ajustada}=1,99 (0,78 – 5,11) <u>TG/HDL-C x CC</u> Grupo AD x AL OR (IC: 95%) OR_{bruta}=2,10 (0,87 – 5,09) OR_{ajustada}=1,86 (0,68 – 5,08)	<u>Modelo ajustado</u> usando com referência o grupo AD para ambos os sexos através da análise multivariada com regressão logística para sexo, idade; diabetes; sedentarismo; tabagismo e uso hipolipemiante.	Ao comparar a razão TG/HDL-C com as características gerais dos pacientes com doença renal crônica (DRC) não foram verificadas associações estatisticamente significativas com as variáveis idade, sexo, sedentarismo, tabagismo, diabetes, uso de hipoglicemiantes, taxa de filtração glomerular, estágio da DRC e tempo de DRC (p>0,05). Ao comparar a razão com os parâmetros bioquímicos e antropométricos foram associadas com IMC (média 26,3±4,3 no grupo AL e 23,8±5,1 no grupo AD, p<0,013) e CC (média 95,3±10,9 no grupo AL e 86,7±14,7 no grupo AD, p<0,004).

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Kwon et al. 2018 Clinical Oral Investigations Coreia Transversal Amostra n= 12.249 adultos	Avaliar se a razão TG/HDL-C está associada à doença periodontal (DP) em adultos, empregando o banco de dados do Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2012- 2014.	* Doença Periodontal, definida de acordo com o Índice Periodontal Comunitário (CPI), empregando exame clínico periodontal parcial, 6 dentes índices: * Escore do CPI ≥3 com pelo menos um sítio positivo para periodontite.	TG/HDL-C foi classificada em tercil (tercil mais inferior de referência) e subgrupos por sexo. Homens * T1 <2,0 (referência) * T2 entre 2,0 e 3,6 * T3 ≥3,6 Mulheres * T1 <1,3 (referência) * T2 entre 1,3 e 2,4 * T3 ≥ 2,4	Modelo 3 * Homens DP x TG/HDL-C 2,0 e 3,6 *OR _{ajustada} = 1.39; 95%CI: 1.13–1.72. DP x TG/HDL-C ≥3,6 *OR _{ajustada} = 1.47; 95%CI: 1.22–1.78. Mulheres DP x TG/HDL-C 1,3 e 2,4 *OR _{ajustada} = 0.99; 95%CI: 0.82–1.19. DP x TG/HDL-C ≥2,4 *OR _{ajustada} = 1.26; 95%CI: 1.04–1.52.	Modelo 1: não ajustado Modelo 2 ajustado: Idade Modelo 3 ajustado: Idade Circunferência da Cintura Pressão sistólica Glicose Tabagismo Bebida alcoólica Atividade física Renda familiar Frequência de escovação Uso de antidislipidêmico	A ocorrência de doença periodontal aumentou proporcionalmente com o aumento da razão TG/HDL-C nos tercis de 23,3%, 34,5% e 37,1% em homens (p <0,001) e 13,8%, 19,6% e 31,0% para mulheres (p <0,001). O estudo sugere que a relação TG / HDL-C está associada a doença periodontal em adultos coreanos.

(Continua)

Autor, Ano do Estudo, Periódico, Local, Desenho de estudo, Amostra	Objetivo	Variável independente	Variável dependente	Medidas epidemiológicas	Confundidores	Principais Resultados
Teixeira et al. 2019 Brazilian Journal of Medical and Biological Research Brasil Caso-controle Amostra n= 96 crianças e adolescentes	Caracterizar o perfil lipídico de crianças e adolescentes com anemia falciforme e testar a associação com marcadores de hemólise, inflamação, disfunção do endotélio e com os aspectos clínicos da doença.	Diagnóstico de anemia falciforme (AF) definida pela eletroforese de hemoglobina ou cromatografia de alta performance.	Razão TG/HDL-C obtida dividindo os níveis sanguíneos de triglicérides pelo níveis de HDL-C obtido de amostra em jejum de 8h e dosados por espectrofotometria.	AF x Controle TG/HDL-C OR (IC: 95%) OR _{bruta} =3,65 (2,00 – 6,65) OR _{ajustada} =4,20 (2,21 – 8,00)	Utilizada a correlação de Spearman no modelo de regressão multivariada para variáveis que tiveram valor $p \leq 0,2$ na análise univariada sendo consideradas as seguintes variáveis: IMC Escore Z do IMC Colesterol total HDL-C LDL-C Triglicérides VCM LDH TGO	Os pacientes do grupo com anemia falciforme exibiram valores mais elevados da razão TG/HDL-C do que os do grupo controle (3.64 ± 2.15 ; 1.7 ± 0.83 ; $p < 0,001$). Os pacientes com anemia falciforme apresentaram níveis de hemoglobina inversamente correlacionado com os valores das razões TG/HDL-C ($r = -0,389$; $p = 0,04$). Análise de regressão multivariada confirmou que a razão TG/HDL-C este independentemente associada com maiores chances de anemia falciforme (OR _{ajustada} = 4,20; 95%IC 2,21-8,00; $p < 0,001$).

*corresponde as dosagens de Colesterol total (TC), LDL-C, HDL-C e TG.

(Conclusão)

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer sobre os biomarcadores sistêmicos utilizados na clínica odontológica com ênfase em periodontia investigando ainda a associação entre a periodontite e a razão TG/HDL-C.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever sobre a interpretação clínica de biomarcadores laboratoriais sistêmicos mais comumente solicitados como auxiliares no prognóstico e tratamento odontológico bem como em pesquisa na área de saúde bucal com ênfase em periodontia;

Associar a periodontite, seus níveis de gravidade e a razão Triglicérides/Colesterol da lipoproteína de alta densidade (TG/HDL-C) como possível marcador para avaliação de alterações sistêmicas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 PRODUTO 1 (REVISÃO INTEGRATIVA)

Para elaboração desse primeiro artigo optou-se pela revisão integrativa. Segundo Ercole, De Melo e Alcoforado (2014) e Whitemore e Knaf, (2005) a revisão integrativa tem como finalidade sintetizar resultados obtidos em levantamentos de dados já publicados na literatura sobre um determinado tema de modo sistemático, ordenado e abrangente. Ainda segundo esses autores, a revisão é denominada integrativa por fornecer informações mais amplas sobre um assunto ou problema.

O presente estudo foi desenvolvido considerando as seis fases adotadas por Mendes, Silveira e Galvão (2008) para o processo de elaboração desse tipo de revisão, tais sejam: 1) pergunta norteadora; 2) amostragem, critérios de elegibilidade e estratégias de busca; c) classificação dos estudos e coleta dos dados; 4) análise crítica dos estudos incluídos; 5) apresentação e discussão dos resultados; e, 6) apresentação da revisão integrativa (Produto 1).

4.1.1 Pergunta norteadora

Quais os biomarcadores laboratoriais sistêmicos mais comumente prescritos, tanto na clínica odontológica, como na pesquisa em saúde bucal com ênfase em periodontia e como interpretar seus resultados?

4.1.2 Amostragem, critérios de elegibilidade e estratégias de busca

Como critério de inclusão para essa revisão integrativa, inicialmente, foram consideradas as publicações de janeiro de 2000 a setembro 2020 sobre o tema “interpretação clínica de biomarcadores laboratoriais sistêmicos mais comumente prescritos para auxiliar no diagnóstico, prevenção e tratamento odontológico com ênfase em periodontia”. Referências consideradas importantes, mas que possuíam publicação anterior ao período considerado para esta pesquisa, após análise crítica, também foram inseridas.

Foram utilizadas nesse estudo as publicações cujos textos foram encontrados de forma livre e completa para acesso considerando as línguas inglesa, espanhola e portuguesa. As fontes consideradas foram: artigos científicos; dissertações; teses; livros; consensos ou diretrizes das sociedades científicas nacionais e internacionais; e, instruções e normas publicadas por órgãos ou agências oficiais relacionadas com controle e validação de exames laboratoriais.

Foram excluídos desse trabalho os estudos que continham somente biomarcadores intrabuciais (locais), biomarcadores utilizados apenas em pesquisas com animais e as publicações que continham biomarcadores que não são comumente utilizados na rotina clínica. Foram excluídas também as referências que traziam como exames complementares somente os relacionados com o diagnóstico por imagem.

Foram consideradas as seguintes bases de dados para levantamento dos artigos: LILACS, BVS, MEDLINE via PubMed e Biblioteca Cochrane. Inicialmente os descritores (DeCS) utilizados foram na língua portuguesa: “Técnicas de Laboratório Clínico”, “Biomarcadores”, “Periodontite”, “Odontologia”, “Odontologia geral”, “Odontologia preventiva”, “Odontologia baseada em evidências”. E em seguida para a língua inglesa os descritores (MeSH): “Clinical Laboratory Techniques”, “Biomarkers”, “Periodontitis”, “Dentistry”, “General Practice, Dental”, “Preventive Dentistry”, “Evidence-Based Dentistry”.

Esta revisão contou ainda com buscas no Catálogo de Teses e Dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e no Google Acadêmico. Nessas fontes de pesquisa as estratégias de busca utilizadas foram as expressões: 1) “Interpretação de exames laboratoriais utilizados em periodontite”, ou; 2) “Interpretação de biomarcadores sistêmicos utilizados em periodontite, ou; 3) “Interpretação de exames laboratoriais utilizados em odontologia”, ou; 4) “Interpretação de biomarcadores sistêmicos utilizados em odontologia”, e suas respectivas traduções para o inglês: 1) “Clinical interpretation of laboratory tests in periodontitis”; or, 2) “Clinical interpretation of biomarkers in periodontitis; or, 3) “Clinical interpretation of laboratory tests in dentistry; or, 4) “Clinical interpretation of biomarkers in dentistry.

No Quadro 3 estão descritos os termos que foram consultados com seus respectivos descritores (MeSH e DeCS) e os sinônimos em português.

Quadro 3 - Termos consultados como descritores MeSH e DeCS com suas respectivas categorias e sinônimos em português.

Termos	Descritores		Sinônimos em português
	MeSH	DeCS	
Exames laboratoriais	Clinical Laboratory Techniques	Técnicas de Laboratório Clínico	Análise Clínica Análises Clínicas Diagnóstico Laboratorial Diagnóstico de Laboratório Diagnósticos Laboratoriais Diagnósticos de Laboratório Diagnósticos de Laboratório Clínico Diagnósticos e Exames Laboratoriais Diagnósticos e Exames de Laboratório Exames e Diagnósticos Laboratoriais Exames e Diagnósticos de Laboratório Testagens de Laboratório Clínico Testes Clínicos de Laboratório
Biomarcadores	Biomarkers	Biomarcadores	Marcadores Biológicos Marcadores Bioquímicos Marcadores Clínicos Marcadores Imunológicos Marcadores Séricos Marcadores Virais Marcadores de Laboratório Marcadores de Soro
Periodontia	Periodontics	Periodontia	
Periodontite	Periodontitis	Periodontite	Pericementite
Odontologia	Dentistry	Odontologia	Curso de Odontologia Dentística
Odontologia Geral	General Practice, Dental	Odontologia Geral	Prática Geral de Odontologia Prática Odontológica Geral
Odontologia Preventiva	Preventive Dentistry	Odontologia Preventiva	
Odontologia Baseada em Evidências	Evidence-Based Dentistry	Odontologia Baseada em Evidências	

4.1.3 Classificação dos estudos e coleta dos dados

Nessa revisão integrativa para extrair as informações dos estudos selecionados foi elaborado um instrumento de coleta de dados adaptado (APÊNDICE D) buscando minimizar o risco de erros ou perdas na busca, transcrição ou padronização da coleta de informações (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Com base nesse instrumento inicialmente foi identificada a referência do estudo contendo as informações sobre: título da referência, autores, país de origem da publicação, idioma, ano de publicação. A caracterização da base de dados foi definida em: bases eletrônicas, busca manual, contato com instituições/empresas. A publicação foi classificada por área de conhecimento nas seguintes categorias: a) publicação na área de epidemiologia, b) odontologia, c) análises clínicas, d) medicina laboratorial, e) patologia clínica ou outra área. Ainda nesse aspecto a publicação pode ser categorizada em mais de uma área.

Diante das informações a respeito do percurso metodológico de cada referência, as mesmas foram classificadas em: a) relato de caso, b) estudos descritivos, c) estudos de associação, d) ensaios clínicos ou e) revisão sistemática. As publicações que não eram artigo científico foram classificadas em: a) consensos ou diretrizes, b) livros, c) Normas ou instruções oficiais, ou d) outras (por exemplo: teses e dissertações).

A pesquisa por referências inicialmente aconteceu com as estratégias de busca de forma mais ampla com o levantamento sobre biomarcadores laboratoriais sistêmicos mais comumente prescritos na clínica odontológica considerando para tal o período de janeiro de 2000 a setembro de 2020. Após essa etapa foi possível apontar para as necessidades de novas investigações sobre a interpretação de exames laboratoriais, bem como, definir os biomarcadores mais frequentemente utilizados em odontologia com ênfase em periodontia.

A etapa seguinte foi realizar busca utilizando os descritores (MeSH e DeCS) para cada exame ou biomarcador relacionado com a odontologia e periodontia (por exemplo: “blood glucose” AND “periodontitis OR periodontics”; ou “Interleukin-6” AND “periodontitis OR Periodontics”) considerando como período de publicação para essa etapa, janeiro de 2010 a setembro de 2020.

Diante dos resultados para cada estratégia de busca quando encontrado mais de 100 resultados foi aplicado novo filtro para que o período de publicação fosse recortado para janeiro de 2015 a setembro de 2020. Após os resultados das buscas com

quantidade inferior a 50 referências foram lidos todos os títulos e resumos para busca das informações consideradas relevantes.

4.1.4 Análise crítica dos estudos incluídos

Para a definição do nível de hierarquia das evidências científicas dos estudos foram adotados os critérios estabelecidos por Stetler *et al.* (1998) e adaptado para esta pesquisa, tais sejam: Nível 1: evidências resultantes de metanálise de estudos clínicos controlados e randomizados; Nível 2: evidências obtidas de estudos de intervenção ou ensaios clínicos; Nível 3: evidências retiradas de estudos de associação; Nível 4: evidências de estudos descritivos ou com abordagem qualitativa; Nível 5: evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência; Nível 6: evidências baseadas em opiniões de especialistas ou instituições laboratoriais.

A seleção das referências e inclusão final nesse estudo considerou portanto: 1) a disponibilidade dos textos de forma íntegra e livre nas bases de dados; 2) o nível de evidência adotado por Stetler *et al.* (1998) priorizando os níveis iniciais (1 ao 3); e, 3) o ano de publicação (preferencialmente dos mais recentes para os mais antigos).

Como descrito anteriormente, após a etapa de seleção das referências iniciais sobre a “interpretação de exames laboratoriais utilizados em odontologia” a próxima etapa foi selecionar as referências específicas para cada biomarcador ou grupo de biomarcadores segundo sua aplicação clínica ou em pesquisa científica.

Nessa etapa, a proposta de análise das referências foi a avaliação quanto a abordagem sobre os seguintes aspectos publicados a respeito dos biomarcadores: 1) Tipo de amostra biológica; 2) Método de detecção; 3) Pontos de corte ou valores de referência; 4) Conceito e estrutura do biomarcador; 5) Importância fisiopatológica; 6) Metabolismo; 7) Eliminação ou excreção; 8) Interferentes na análise; 9) Notas e observações relatadas; 10) Limitações de uso e possíveis biomarcadores complementares (APÊNCIDE 1).

4.1.5 Apresentação e discussão dos resultados

Após a etapa de levantamento e inclusão das referências selecionadas nessa revisão integrativa optou-se por apresentar e discutir os resultados em uma mesma sessão

considerando o perfil de cada exame laboratorial segundo suas aplicações e interpretação clínica.

Os resultados dessa revisão integrativa foram apresentados e discutidos para cada biomarcador considerando aspectos relacionados com: o tipo de amostra biológica (Apêndice A); método de detecção, pontos de corte ou valores de referência (Apêndice B); significado e estrutura biomolecular; importância fisiopatológica; aplicação e importância clínica; interpretação dos resultados; apresentação de estudos em saúde bucal com ênfase em periodontia e os biomarcadores utilizados; e, limitações de uso e possíveis biomarcadores complementares.

4.2 PRODUTO 2 (ARTIGO ORIGINAL)

4.2.1 Tipo e contexto do estudo

Foi realizado estudo de corte transversal com usuários de unidades básicas de saúde e dos serviços do Centro de Atendimento ao Hipertenso e ao Diabético (CADH) na cidade de Feira de Santana, Bahia, Brasil, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Feira de Santana (CEP/UEFS) sob Parecer nº 302.031 (ANEXO 1).

4.2.2 Cálculo do tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho mínimo da amostra, foram considerados os seguintes parâmetros: nível de confiança de 95%, poder do estudo de 80%, razão de 1:1 entre exposição e não exposição. Assim, admitindo a frequência de periodontite de 23,3% para o grupo não exposto à pior condição da razão TG/HDL-C e frequência de periodontite de 37,1% para o grupo exposto à pior condição da razão TG/HDL-C (KWON *et al.*, 2018), o número mínimo de indivíduos para compor os grupos foi de 272 cada, totalizando 514 indivíduos.

4.2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Todos os participantes que cumpriram os critérios de elegibilidade assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2). Para tanto, os critérios de inclusão

compreenderam indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos e com cadastro nas unidades básicas de saúde e no CADH. Aqueles que apresentaram menos de 4 dentes (excluindo restos radiculares e terceiros molares), com diagnóstico de neoplasia, HIV positivos, gestantes, alterações sistêmicas que necessitem de uso de antiinflamatórios como terapia profilática ou curativa prévia ao exame periodontal, tratamento periodontal prévio e uso de antibiótico seis meses antes do exame foram excluídos.

4.2.4 Procedimentos de coleta de dados

As informações sobre fatores relacionados aos participantes, tais como características socioeconômica-demográficas, estilo de vida e sobre as condições de saúde geral e bucal foram obtidas após consentimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por meio de entrevista através do instrumento de coleta de dados (ANEXOS 3 e 4).

4.2.4.1 Obtenção de biomarcadores laboratoriais

Os resultados dos biomarcadores séricos dos participantes foram levantados dos prontuários dos serviços de saúde. Esses biomarcadores compreendem o Hemograma completo, Colesterol total (TC), colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C), Triglicerídeos (TG), Glicemia em jejum (GLI), Hemoglobina glicada (HbA_{1c}), Insulina (INS) em jejum e Proteína C reativa (PCR). O participante foi encaminhado para um laboratório de análises clínicas de referência da pesquisa para realização dos exames referidos quando os resultados dos biomarcadores eram emitidos mais de três meses da coleta dos dados clínicos.

4.2.4.2 Obtenção de dados clínicos

O peso corporal foi obtido por meio de balança digital antropométrica (Filizola - São Paulo, Brasil). A altura foi registrada de forma direta com o emprego de um estadiômetro acoplado a parede. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado usando os dados de altura e peso (GORMAN *et al.*, 2012). 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 (CHAN *et al.*, 2003).

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

4.2.4.3 Avaliação da condição bucal

A avaliação da condição bucal foi realizada por um dentista, previamente treinado, para obtenção dos descritores clínicos periodontais em todos os dentes de cada participante, em seis sítios por unidade dentária: mesio-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual, médio-lingual, disto-lingual, com exceção dos terceiros molares. Os seguintes descritores foram obtidos: a profundidade de sondagem (medida da margem gengival até a região mais profunda alcançada pela sonda, Pihlstrom, Ortiz-Campos e Mchugh, 1981), a recessão gengival (distância entre a junção cimento-esmalte e a margem gengival, Ramfjord, 1959), o nível de inserção clínica (somatória dos valores da profundidade de sondagem com a recessão gengival em cada sítio, Ramfjord, 1959) e o índice de sangramento à sondagem (sangramento observado até 10 segundos após o exame de profundidade de sondagem, Ainamo e Bay, 1975). Com o emprego de uma sonda para confirmar a presença do biofilme sobre a superfície dentária, o índice de placa visível foi obtido em quatro sítios por dente (mesial, distal, vestibular, palatino/lingual, López, Smith e Gutierrez, 2002).

4.2.4.4 Variável independente - Periodontite e seus níveis de gravidade

Com o emprego do 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 (EKE *et al.*, 2012; PAGE; EKE, 2007), os participantes foram classificados de acordo com os níveis de gravidade da periodontite em periodontite leve, periodontite moderada, periodontite grave e sem periodontite. Os indivíduos que apresentaram pelo menos 2 sítios interproximais com nível de inserção clínica (NIC)

≥ 6 mm (não no mesmo dente) e pelo menos 1 sítio interproximal com profundidade de sondagem (PS) ≥ 5 mm, foram diagnosticados com **periodontite grave**. Aqueles com pelo menos 2 sítios interproximais com NIC ≥ 4 mm (não no mesmo dente) ou pelo menos 2 sítios interproximais com PS ≥ 5 mm (não no mesmo dente), foram classificados com **periodontite moderada**. Os indivíduos que apresentaram pelo menos 2 sítios interproximais com NIC ≥ 3 mm (não no mesmo dente) e pelo menos 2 sítios interproximais com PS ≥ 4 mm (não no mesmo dente) ou 1 sítio com PS ≥ 5 mm, foram diagnosticados com **periodontite leve**. Aqueles que não apresentaram evidência dos níveis anteriores foram considerados **sem periodontite**. Por fim, ter periodontite foi definida como a soma dos níveis leve, moderado e grave da doença.

4.2.4.5 Variável dependente - Razão TG/HDL-C

A razão TG/HDL-C foi obtida pela relação dos valores séricos de Triglicérides e Colesterol-HDL de cada participante (GAZIANO *et al.*, 1997). De acordo com a distribuição desta variável contínua na amostra, a mediana da razão TG/HDL-C foi selecionada como ponto de corte para classificação dos participantes em: grupo com razão TG/HDL-C $< 2,3$ e grupo razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, sendo esta última categoria considerada a pior condição.

4.2.4.6 Covariáveis investigadas

As covariáveis foram distribuídas de acordo com o nível hierárquico do tema investigado fundamentado no modelo teórico de determinação social da saúde (DAHLGREN; WHITEHEAD, 1991; SOBRAL; FREITAS, 2010). No nível distal, as características socioeconômicas foram: 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). No nível intermediário, as covariáveis foram relativas a condições de saúde geral e bucal, comportamentos de estilo de vida e divididas em: ter as seguintes doenças (sim ou não) hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença cardiovascular, doença hepática, história de acidente vascular encefálico, doença pulmonar, doença renal, infecção sistêmica e síndrome metabólica (GRUNDY *et al.*, 2005), IMC (< 25 kg/m² ou ≥ 25 kg/m²), circunferência da cintura (< 102 ou < 88 cm, ou ≥ 102 ou ≥ 88 cm,

para homens e mulheres, respectivamente) e pressão arterial (<85 ou <130 mmHg, ou ≥ 85 ou ≥ 130 mmHg, diastólica e sistólica respectivamente), visita ao dentista (sim ou não), número de consultas ao dentista no último ano (0 ou ≥ 1), 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), consumo de bebida alcoólica (sim, bebe/já bebeu, ou não) e uso de medicamento para dislipidemia (sim ou não). No nível proximal, as informações demográficas e de cuidados em saúde consideradas foram: 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).

4.2.5 Análise estatística

Análise descritiva da periodontite, seus níveis de gravidade e da razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ foi realizada com frequências simples e relativas para as covariáveis categóricas e as medidas de tendência central e de dispersão para aquelas contínuas. O grau de comparabilidade entre os grupos, exposto e não exposto / desfecho e não-desfecho, foi realizado por meio da análise bivariada com o emprego do teste Qui-quadrado de Pearson, com base na distribuição das covariáveis, com nível de significância 5%.

A análise hierarquizada foi realizada após seleção das covariáveis com nível de significância $\leq 20\%$ por meio da análise bivariada inicial. A colinearidade entre as covariáveis foi avaliada por meio da matriz de variância, empregando o coeficiente de correlação de Pearson.

Inicialmente, no **bloco I** - nível hierárquico distal, as covariáveis socioeconômicas foram avaliadas no modelo, sendo selecionadas aquelas que apresentaram um valor de $p \leq 0,20$. Em seguida, no **bloco II** - nível hierárquico intermediário, as covariáveis de estilo de vida e condição de saúde foram testadas, sendo também selecionadas aquelas covariáveis que apresentaram um valor de $p \leq 0,20$. Por fim, **bloco III** - nível hierárquico proximal, as covariáveis demográficas e relacionadas a higiene bucal foram testadas, sendo selecionadas para o modelo final aquelas que apresentarem um valor de $p \leq 0,05$. Em todas essas etapas, a importância epidemiológica da covariável na associação em estudo também foi considerada como um critério de escolha.

Adicionalmente, a associação entre a periodontite, seus níveis de gravidade e a razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ foi avaliada por meio da análise estratificada e modelagem de

regressão logística, se obtendo as Odds Ratio (OR) bruta e ajustadas, seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%), com nível de significância de 5%. Para tanto, os seguintes modelos estatísticos foram empregados: sem periodontite versus periodontite, sem periodontite versus periodontite leve, sem periodontite versus periodontite moderada, e sem periodontite versus periodontite grave. Posteriormente, a regressão linear simples foi empregada com o cálculo do coeficiente beta e seus respectivos IC95%.

A seleção inicial de covariáveis confundidoras e modificadoras foi feita com base em um modelo teórico de causalidade entre as exposições e o desfecho, também proveniente da análise de nível hierárquico. Desse modo, as seguintes covariáveis foram selecionadas como confundidoras: nível de escolaridade, hábito de fumar, número de consulta ao dentista, doença hepática, nível glicêmico, hipertensão arterial, idade e sexo. Adicionalmente, o teste da razão de máxima verossimilhança ($p < 0,05$) foi utilizado para a análise das covariáveis modificadoras de efeito e a presença de covariáveis confundidoras foi verificada com o emprego da estratégia backward, sendo considerada confundidora aquela que produziu uma alteração na medida de associação de no mínimo 10%. Em todas as etapas, o teste de Hosmer-Lemeshow foi empregado para avaliar a qualidade do ajuste do modelo de análise. A análise dos dados empregou a versão 15 do programa estatístico STATA (Data Analysis and Statistical Software).

4.2.6 Aspectos éticos

O presente projeto de pesquisa utilizou dados de um estudo intitulado “Periodontite e Síndrome Metabólica: Existe Associação?” que foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana-BA (CEP/UEFS) e aprovado sob Parecer nº 302.031 (ANEXO 1).

A participação de todos foi de forma espontânea, incluindo a assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2). Caso o participante apresentasse periodontite, foi oferecido gratuitamente através do programa de extensão do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPPIIM), tratamento periodontal não cirúrgico e atividades de educação em saúde, para aqueles sem periodontite, mas que se dispuseram a participar do atendimento visando à prevenção de doenças bucais também foram convidados. Acrescenta-se ainda que a

participação dos indivíduos deu-se de maneira voluntária durante todo o trabalho, no qual o mesmo poderia desligar-se a qualquer tempo sem que perdessem o direito ao tratamento periodontal gratuito.

O anonimato e a confidencialidade no uso das informações durante esta pesquisa foram assegurados, excluindo-se o nome dos participantes das bases de dados como também dos relatórios e demais publicações que venham a ser geradas.

Os resultados provenientes deste estudo serão divulgados por meio de apresentações em encontros científicos na área, por publicações de artigos em revistas especializadas no sentido de contribuir com a divulgação desse tema.

5 RESULTADOS

Os resultados desta pesquisa são apresentados no formato de dois produtos: livro ou capítulo de livro relacionado com a interpretação de exames laboratoriais, e o segundo no formato de artigo científico sobre a associação entre a periodontite e a razão TG/HDL-C, ambos a serem submetidos em editoras e periódicos reconhecidos na área de Saúde Coletiva.

Produto 01 intitulado “**Biomarcadores laboratoriais sistêmicos utilizados como recursos auxiliares no prognóstico e tratamento da Periodontite: uma revisão integrativa**” submetido para publicação no formato de livro, capítulo de livro (Manual de interpretação de exames laboratoriais utilizados em odontologia com ênfase em periodontia) e/ou também na forma de artigo(os). Esse produto foi redigido dentro das normas ABNT.

Produto 02 intitulado “**A Periodontite e seus maiores níveis de gravidade estão associados a um indicador de doenças cardiovasculares e de resistência à insulina.**” submetido no formato de artigo científico. Redigido dentro das normas APA.

PRODUTO 1 (REVISÃO INTEGRATIVA)

Biomarcadores laboratoriais sistêmicos utilizados como recursos auxiliares no prognóstico e tratamento da Periodontite: uma revisão integrativa

Pedro Nascimento Prates Santos¹, Simone Seixas da Cruz[†], Isaac. Suzart Gomes Filho[‡]

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.

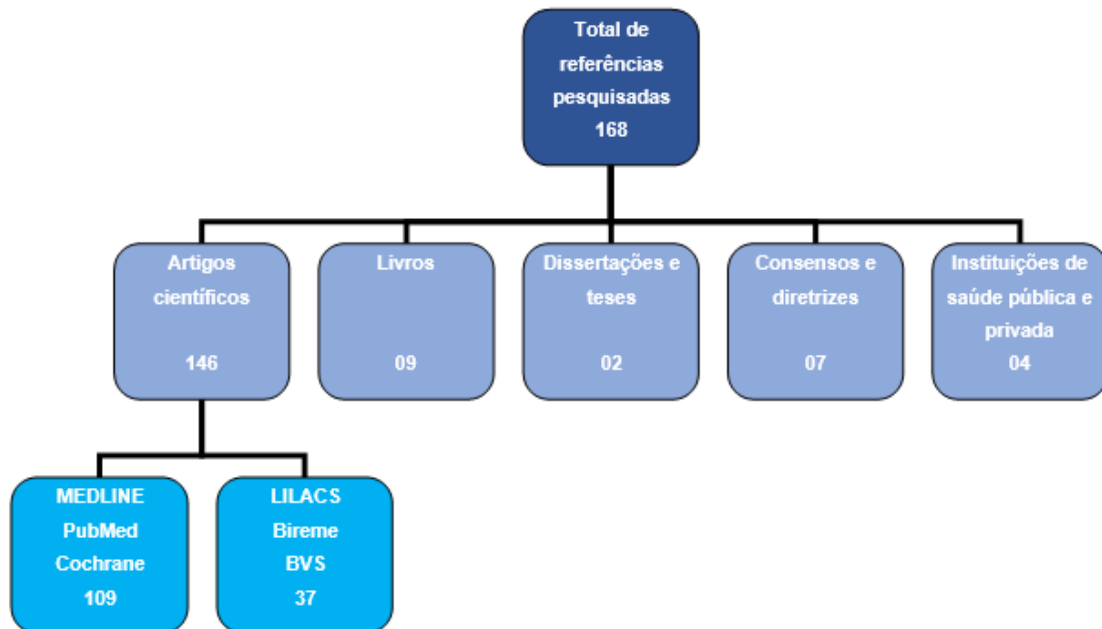
Resultados e discussão

Para que os cirurgiões dentistas possam utilizar os exames laboratoriais na sua rotina clínica é importante saber solicitar e interpretar de forma adequada para prevenir possíveis complicações perioperatórias (AMARAL, *et al.*, 2014).

Embora boa parte dos procedimentos cirúrgicos orais possam ser realizados com segurança ambulatorial, certas condições clínicas podem apresentar maior chance de complicações pós-operatórias. Em particular, situações que predisõem o paciente a anormalidades hemorrágicas representam um potencial risco ao realizar esses procedimentos (PATEL; PERRY; SPOLARICH, 2016).

Interpretar exames e biomarcadores laboratoriais não é somente comparar os resultados obtidos com aqueles apresentados nas referências. As referências dos exames laboratoriais geralmente vêm descritas no corpo do laudo e a interpretação acontece através do significado de cada resultado encontrado. Para o dentista esses achados laboratoriais podem interferir no procedimento cirúrgico, ou ainda, definir quais medidas pré e pós-operatórias deverão ser empregadas (NETTO *et al.*, 2009). Para essa revisão integrativa é apresentada na Figura 1 a quantidade de referências extraídas e selecionadas em cada base de dados para elaboração desse trabalho. A ordem de apresentação para cada perfil de biomarcador está relacionada com a frequência de solicitação e conforme sua aplicação clínica.

Figura 1 - Fluxograma representativo do número de referências extraídas e utilizadas segundo a fonte de origem.



Fonte: autores.

1 Avaliação do perfil hematológico (Hemograma)

Williamson e Snyder (2013) definem o hemograma completo como sendo um relatório numérico relacionado com os aspectos quantitativos em relação aos elementos figurados (células sanguíneas), bem como uma descrição qualitativa das principais características morfológicas celulares.

O hemograma completo inclui: 1) a dosagem da hemoglobina e avaliação das hemácias (eritrócitos) em relação aos seus aspectos quantitativos e morfológicos compondo o eritrograma; 2) a contagem e a avaliação morfológica dos leucócitos que compõe o leucograma; e, 3) a contagem e avaliação morfológica das plaquetas (trombócitos) compondo o plaquetograma.

O hemograma é um dos exames mais prescritos devido a sua facilidade de realização, custo relativamente baixo e capacidade de avaliação geral da condição de saúde. Quando os resultados do hemograma estão alterados especialmente no eritrograma ou contagem de plaquetas pode ser contraindicado a realização de procedimentos odontológicos cirúrgicos em ambiente ambulatorial (TOMOEDA *et al.*, 2011).

Fernandes (2010) destaca alguns critérios para a indicação e solicitação do hemograma tais como descartar a presença de anemias ou alterações plaquetárias. Segundo Carvalho *et al.* (2011) o cirurgião-dentista deve solicitar o hemograma conforme a complexidade da intervenção especialmente em cirurgias odontológicas de médio e grande porte ou diante da suspeita clínica de: anemia ou policitemia; presença de doenças crônicas; diabetes; hipertensão; nefropatias; hepatopatias; lúpus eritematoso sistêmico; condições imunossupressoras; neoplasias; alcoolismo; doenças hemorrágicas do trato gastrointestinal; radio ou quimioterapia recentes; uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes; presença de infecção; paciente com idade acima de 60 anos; crianças pálidas hipoativas e com má alimentação; pessoas com baixo índice de massa corporal ou com déficit de peso.

1.1 Eritrograma

Geralmente os laboratórios emitem no laudo do hemograma o eritrograma como sendo o primeiro item que o compõe. A interpretação desse exame contribui para avaliar as características dos eritrócitos e para tanto será aqui adotada a seguinte sequência: 1) contagem de hemácias (Hem); 2) dosagem de hemoglobina (Hb); 3) determinação do hematócrito (Ht); 4) volume corpuscular médio (VCM); 5) hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM); 6) RDW; 7) presença de policromatofilia; e, 8) presença de poiquilocitose.

1.1.1 Contagem de hemácias (Hem)

As hemácias são células anucleadas bicôncavas e maleáveis formadas na medula óssea durante a eritropoese e que somente em estágios de diferenciação mais avançados (reticulócitos ou hemácias maduras) que caem na corrente sanguínea. A fase de maturação medular ocorre após estímulos hormonais (por exemplo através da eritropoetina) sobre a célula pluripotente e geralmente ocorre em um período de sete dias. A fase circulatória (funcional) acontece normalmente com vida média em torno 120 dias. Após esse período os eritrócitos perdem sua maleabilidade sendo sequestrados pelos macrófagos tissulares (baço) onde serão destruídos (LORENZI, 2006).

Uma das principais funções das hemácias é a de carrear oxigênio (O_2) dos alvéolos pulmonares para os tecidos através da ligação com a molécula de Hemoglobina (Hb), além de transportar em seu citoplasma o gás carbônico (CO_2) produzidos nos diversos tecidos para ser eliminado principalmente pelos pulmões (FAILACE, 2015). Portanto as hemácias estão intimamente relacionadas com o metabolismo energético de todas as células do organismo humano, além de constituírem importante fonte de transporte de diversas substâncias e contribuir no equilíbrio osmótico do sangue (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

A avaliação do número de hemácias circulantes é feita através do parâmetro Contagem de hemácias (Hem) presente no Eritrograma sendo relativizada por um volume de sangue que geralmente é apresentado em microlitro (μL). Os achados laboratoriais abaixo ou acima dos valores de referência são considerados como oligocitemia ou policitemia respectivamente (LORENZI, 2006).

Entre as condições clínicas que levam a oligocitemia merecem destaque as anemias por deficiência na produção de hemácias na medula óssea, anemias provocadas por excesso de destruição das hemácias (anemias hemolíticas) geralmente com vida média das hemácias abaixo de 90 dias e as perdas hemorrágicas. A policitemia pode ser provocada por estímulo na produção medular de forma primárias (genética) a exemplo da policitemia vera (condição mielodisplásica) ou secundária, quando o indivíduo é submetido a condição de hipóxia como em ambientes rarefeitos (baixa concentração de O_2), hipersecreção de eritropoetina (tumor renal), ou hábito de fumar que provoca excesso de inalação de gás carbônico (CO_2) e principalmente de monóxido de carbono (CO) que promove ligação covalente irreversível com a molécula de hemoglobina impedindo a ligação com o oxigênio (ALEGRE; CARVALHO, 2009; ZAGO *et al.*, 2013).

1.1.2 Dosagem de hemoglobina (Hb)

A hemoglobina é uma molécula proteica constituída normalmente por quatro cadeias globínicas (duas cadeias alfa e duas cadeias beta) ligadas cada uma ao grupamento heme que é formado por anéis pirrólicos ligados ao ferro (Fe^{+2}). A molécula de hemoglobina encontra-se livremente dentro do interior dos eritrócitos (FAILACE, 2015).

A sua síntese acontece durante o processo de eritropoese medular quando os precursores eritrocitários ainda encontram-se na fase de eritroblastos. Células de

linhagem mais maduras diminuem ou não sintetizam mais essa molécula (LORENZI, 2006).

Alterações na produção da hemoglobina podem acontecer por alteração na síntese da globina de forma genética quando há supressão ou deleção de gens provocando diminuição da sua produção (defeitos quantitativos) presentes por exemplo nas talassemias ou quando é mantida a produção das cadeias globínicas mas alterando a sua sequência de aminoácidos, provocando nesse caso um defeito qualitativo como por exemplo na presença da hemoglobinopatia S (Anemia falciforme). A produção dessa molécula pode estar relacionada a síntese alterada do heme estando presente na maioria das anemias pela deficiência na incorporação do ferro a molécula por sendo essa condição um defeito adquirido como o que ocorre na carência de ferro ou pode haver um defeito genético como nas enzimopatias ou na anemia sideroblástica (ZAGO *et al.*, 2013).

Defeitos quantitativos ou qualitativos na molécula de hemoglobina podem dificultar o transporte de oxigênio levando a condição de hipóxia tecidual além de possibilitar hemólise precoce das hemácias (NAOUM; NAOUM, 2008).

O metabolismo da hemoglobina geralmente acontece no baço e fígado e o produto final dessa degradação é uma molécula lipossolúvel chamada de bilirrubina indireta que para ser excretada precisa sofrer metabolismo hepático através de uma reação de conjugação sendo transformada em uma molécula hidrossolúvel chamada de bilirrubina direta ou conjugada (LICHTMAN; WILLIAMS, 2005).

A dosagem de hemoglobina representa o principal índice que compõe o eritrograma. O profissional de saúde deve iniciar a avaliação do eritrograma por este índice. É com esse parâmetro que se conclui laboratorialmente se o paciente é anêmico ou não. A anemia portanto acontece com a diminuição da capacidade de transporte do oxigênio proveniente da diminuição da concentração de hemoglobina. Sendo assim, a avaliação direta da quantidade de hemoglobina fornece a informação mais fidedigna para a determinação de presença de anemia no paciente (BECKER, 2001).

1.1.3 Determinação do hematócrito (Ht)

O hematócrito (Ht) é a representação numérica (em percentual) da relação entre o volume de hemácias que compõe determinado volume de sangue servindo para avaliação do equilíbrio desses dois componentes o volume ou quantidade de hemácias e o volume plasmático (VIVAS *et al.*, 2006, FAILACE, 2015). Esse

parâmetro pode se alterar em condições anêmicas mas nem sempre essa relação está presente, portanto esse índice não deve ser utilizado isoladamente visando o diagnóstico de anemias.

Por representar a proporcionalidade entre volumes de hemácias e plasma, o hematócrito é muito utilizado na avaliação dos processos de perda sanguínea que geralmente não apresentam resultados alterados nas perdas agudas e que tendem a ter valores diminuídos em processos hemorrágicos crônicos ou após intervenções cirúrgicas dependendo da extensão da intervenção. O hematócrito também mostra-se útil na avaliação do estado de hidratação e desidratação dos indivíduos e nesses casos indivíduos com número de hemácias dentro dos valores de referência com hematócrito elevado ou diminuído podem significar desidratação e hiper-hidratação respectivamente. O hematócrito está alterado também em condições inflamatórias devido ao aumento da quantidade de proteínas de fase aguda presentes no plasma e consequentemente tentativa de equilíbrio osmótico com elevação da volemia (AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANKS, 2016).

1.1.4 Volume corpuscular médio (VCM)

O volume corpuscular médio (VCM) é medido em fentolitros e representa o tamanho médio das hemácias. Esse índice é utilizado para diagnosticar morfologicamente as anemias (LICHTMAN; WILLIAMS, 2005). Esse índice classifica as anemias em: 1) microcíticas quando o valor do VCM está abaixo dos valores de referência; 2) normocíticas quando o VCM está dentro dos valores de referência; e, 3) macrocíticas quando o volume médio das hemácias estão acima da referência (LORENZI, 2006).

Frequentemente as anemias que cursam com alteração na síntese da hemoglobina podem apresentar microcitose tais como a anemia ferropriva e a talassemia e para realizar o diagnóstico diferencial deve-se utilizar outros biomarcadores tais como a dosagem da ferritina que apresenta resultados abaixo dos valores referenciais na carência de ferro e para confirmar o diagnóstico de talassemia utiliza-se o exame denominado Eletroforese de Hemoglobina (LEITE *et al.*, 2019).

As anemias que cursam com macrocitose são aquelas relacionadas com deficiência na eritropoese e consequente formação de eritrócitos com maior volume. Como exemplos de anemias que cursam com essa característica morfológica tem a anemia por deficiência de ácido fólico, deficiência de vitamina B₁₂ e anemia perniciosa que constitui em uma deficiência na absorção de vitamina B₁₂ em virtude da deficiência da

síntese de fator intrínseco (necessário para promover a absorção intestinal da vitamina B₁₂) nas células parietais do estômago. A macrocitose é comum no alcoolismo (GROTTO, 2009).

As anemias normocíticas apresentam volume médio dentro dos valores referências mas essa análise só pode ser realizada mediante conhecimento do valor do RDW (descrito no item 6 à seguir). Diversas anemias cursam com essa característica incluindo a associação entre duas ou mais anemias. Na tentativa em elucidar a etiologia das anemias normocíticas é preciso solicitar exames complementares com a seguinte sugestão: 1) marcadores de anemias carenciais: ferritina, dosagem de ácido fólico, dosagem de vitamina B₁₂; 2) marcador de avaliação da presença de hemoglobinopatia (eletroforese de hemoglobina); 3) realização da Hematoscopia (ou morfologia das hemácias) para definição de possível variação; 4) pesquisa de anticorpos contra a superfície das hemácias através da solicitação do teste de Coombs Direto; 5) dosagem de enzimas específicas para avaliação de enzimopatias tais como a deficiência de Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e de Piruvato quinase (LORENZI, 2006).

1.1.5 Hemoglobina corpuscular média (HCM) e Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)

O HCM representa o peso que as moléculas de hemoglobina ocupam no interior das hemácias medido em picogramas (pg) e o CHCM, representa a densidade que a hemoglobina ocupa também dentro de cada hemácia medida em pg/fL. Esses dois índices indicam basicamente a relação da quantidade de hemoglobina dentro das hemácias (AMARAL *et al.*, 2014). Quando esses índices estão abaixo dos valores de referências as hemácias são classificadas como hipocrômicas, ou seja possuem pouco conteúdo hemoglobínico e apresentam uma cor mais “pálida” e quando o achado encontra-se dentro dos valores de referência o conteúdo da hemoglobina está dentro da normalidade e portanto a cor das hemácias encontram-se normocrômica (ZAGO *et al.*, 2013).

As anemias que cursam com deficiência na síntese do heme tanto genéticas quanto adquiridas apresentam esses marcadores abaixo da referência como exemplos temos a anemia ferropriva e a talassemia. As demais anemias, incluído a associação entre anemias geralmente apresentam esses índices dentro da normalidade (BASTOS, 2006; LEITE *et al.*, 2019).

1.1.6 RDW (Red Cell Distribution Width)

O RDW é o índice eritrocitário que revela a presença da variação no volume das hemácias associando esse achado com a presença da chamada anisocitose dos eritrócitos. Só é possível calcular esse índice através de equipamentos automatizados pelo princípio da impedância (BECKER, 2001).

Esse índice serve para observar se existe homogeneidade ou heterogeneidade (dupla população) nas hemácias em função do seu volume médio (VCM). Resultados dentro da normalidade indicam que há homogeneidade do volume médio dessas hemácias, enquanto que resultados acima dos valores de referência indicam que naquela amostra foram encontradas uma das seguintes situações: a) hemácias microcíticas circulando concomitantemente com hemácias normocíticas; 2) hemácias normocíticas circulando com hemácias macrocíticas; ou 3) hemácias microcíticas circulando com hemácias macrocíticas (LORENZI, 2006).

A anisocitose, medida através do RDW é muito utilizada para acompanhar o tratamento por exemplo de anemias carenciais crônicas (quando o indivíduo tem hemoglobina diminuída, VCM diminuído, ferritina diminuída) quando após o tratamento com os sais de ferro esse índice tende a elevar em virtude da geração de população de hemácias com volumes normais (normocíticas). O RDW é utilizado também para avaliar a gravidade da hemólise ou perda hemorrágica porque nessas duas condições a medula óssea acelera seu processo proliferativo de eritrócitos aumentando a liberação de precursores mais imaturos (reticulócitos) que geralmente possuem volume superior ao das hemácias maduras. O RDW ainda pode ser empregado para estadiar a anemia carencial ferropriva por exemplo, em recente (quando o RDW aponta para presença de dupla população e portanto encontra-se elevado) ou crônica nesse caso a população de hemácias já se tornou mais homogênea, portanto com RDW normal (MATOS *et al.*, 2008).

Segundo Amaral *et al.* (2014), o cirurgião-dentista deve sempre observar se a anemia é secundária à doenças crônicas, principalmente em portadores de nefropatias por não sintetizarem a eritropoetina como no caso da insuficiência renal crônica, hepatopatas por alterar o metabolismo dos macro e micronutrientes, pacientes com Lúpus eritematoso que podem apresentar anemia hemolítica proveniente de autoanticorpos presentes (teste de Coombs Direto positivo), dentre outras. O estado anêmico de um paciente pode interferir diretamente nos procedimentos odontológicos, porque a anemia poder proporcionar maior risco de infecção local, dificuldade de

cicatrização e sangramento intraoperatório mais abundante. Pacientes anêmicos são mais propensos a infecção pós-operatória, uma vez que essa condição pode levar a imunossupressão.

Indivíduos considerados de risco, mesmo que reduzido, para procedimentos invasivos podem apresentar-se assintomáticos com hematócrito aproximado de 30,0% e valor de hemoglobina em torno de 10,0g/dL. São considerados de risco, os pacientes com hematócrito inferior a 30,0% e hemoglobina abaixo de 10,0g/dL, com quadro de sangramento e doenças crônicas associadas. Em indivíduos com risco potencialmente aumentados as cirurgias devem ser adiadas, necessitando atuação de uma equipe multiprofissional para estabilizar o estado clínico antes de iniciar as intervenções necessárias (CAMPOS *et al.*, 2009).

Em quadros de policitemia devem ser tomados alguns cuidados porque existe o risco de hemorragias uma vez que a policitemia consiste no aumento da massa de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito, acompanhado de um aumento do volume sanguíneo total facilitando o rompimento de vasos sanguíneos mais frágeis (CARVALHO *et al.*, 2011).

1.1.7 Variação na cor das hemácias (policromatofilia)

A presença da policromatofilia ocorre quando a coloração das hemácias apresenta variação (geralmente acinzentada) e só pode ser detectada pela microscopia óptica (hematoscopia). Está presente frequentemente associada ao aumento do número de reticulócitos no sangue periférico ocasionado por perdas hemorrágicas significativas ou anemias hemolíticas durante as chamadas crises reticulocitárias quando a medula óssea hiperproliferativa realiza o processo de reposição dos eritrócitos perdidos (LORENZI, 2006).

A presença desse achado pode ser complementado pela solicitação da contagem de reticulócitos no sangue periférico para confirmação do diagnóstico. Resultados superiores a 1,5% indicam presença de reticulocitose no sangue periférico (FAILACE, 2015).

1.1.8 Variação na forma das hemácias (Poiquilocitose)

A poiquilocitose representa a variação na forma das hemácias e é somente diagnosticada com a realização da hematoscopia através da análise do esfregaço sanguíneo. Diversas são as formas que podem ser observadas merecendo destaque

as seguintes com suas respectivas associações clínicas: a) Eliptócitos ou ovalócitos são eritrócitos ovais ou elípticos encontrados na eliptocitose hereditária geralmente em grandes quantidades, mas podem ser observados também em anemias carenciais e nas síndromes mieloproliferativas; b) Esferócitos são eritrócitos praticamente esféricos e hiperocrômicos (sem alo central) com volume diminuído e encontrados na esferocitose hereditária bem como nas anemias hemolíticas autoimunes (teste de Coombs Direto positivo); c) Drepanócitos ou hemácias em foice são eritrócitos com forma alterada em função da presença da hemoglobina S polimerizada no seu citoplasma, presente portanto na hemoglobinopatia SS (anemia falciforme); d) Dacriócitos apresentam forma de lágrima e encontrados em anemias megaloblásticas e na fibrose medular; e) Codócitos ou hemácias em alvo exibem uma borda periférica de hemoglobina com uma área central escura, encontrados em caso de obstrução hepática, em qualquer tipo de anemia hipocrômica e sobretudo na talassemia (VIVAS, 2014).

Musalaiah *et al.* (2014) descrevem que o perfil inflamatório da periodontite causado pela resposta imune contra as bactérias e seus produtos, bem como da liberação de certas citocinas inflamatórias aumentam a produção de proteínas de fase aguda podendo diminuir a produção de eritropoietina levando ao desenvolvimento de anemia por deficiência de produção. Resultados obtidos no estudo de intervenção desses autores, reforçam a hipótese de que a periodontite crônica pode promover anemia e fornece evidências de que a terapia periodontal não cirúrgica melhoraria o estado anêmico.

Segundo Anumolu, Srikanth e Paidi (2016) a anemia de doença crônica é definida como anemia associada a infecções crônicas, condições inflamatórias ou distúrbios neoplásicos que são causadores de deficiência medular. Essa tipo de anemia ocorre mesmo na presença de reservas adequadas de ferro e de vitaminas. Em um ensaio clínico controlado randomizado, esses pesquisadores avaliaram a relação entre a presença de anemia na presença de periodontite e os resultados revelaram que houve uma diminuição no número de hemácias, na concentração de hemoglobina e um aumento na contagem de leucócitos na periodontite crônica quando comparada com controles saudáveis e com o grupo com diagnóstico de gengivite.

Em estudo transversal com 140 participantes Prakash, Dhingra e Priya (2012) concluíram que a presença e a gravidade da periodontite podem não afetar os parâmetros hematológicos de um indivíduo, mas ressalvam para limitação amostral

do estudo. Já Mann *et al.* (2017) visando avaliar a relação entre anemia e periodontite com 100 participantes descreveram que o grupo controle os indivíduos possuíam níveis mais elevados de número de hemácias, concentração de hemoglobina, VCM e HCM se comparado ao grupo com periodontite.

1.2 Leucograma

O leucograma corresponde a contagem absoluta (global) e diferencial (específica) dos leucócitos. Essa leucometria é utilizada para auxiliar na avaliação qualitativa e quantitativa dos glóbulos brancos. A correta interpretação do perfil leucocitário possibilita ao profissional de saúde direcionar a hipótese diagnóstica e acompanhar a evolução do quadro clínico do paciente (VIVAS, 2014). Cabe destacar que a análise do perfil leucocitário, apesar de possuir valores referenciais, deve ser realizada de forma seriada comparando resultados atuais com achados anteriores para o mesmo indivíduo.

Segundo Lichtman e Williams (2005), Tomoeda *et al.* (2011) e Zago *et al.* (2013), o leucograma normalmente consiste na contagem dos cinco tipos celulares mais comumente encontrados no sangue periférico. Essa população leucocitária pode ser dividida em: a) Granulócitos que incluem os neutrófilos, eosinófilos e basófilos e que representam a primeira linha ou barreira de defesa do organismo frente a diversos agentes etiológicos; b) linfócitos que podem ser diferenciados morfológicamente após análise hematoscópica em linfócitos típicos, cuja morfologia apresenta elevada relação núcleo/citoplasma, ou linfócitos atípicos, com morfologia apresentando diminuição dessa relação em função do aumento do volume e presença de coloração azurófila no citoplasma, esse achado está relacionado com produção excessiva de imunoglobulinas (anticorpos); c) monócitos que atuam como precursores dos macrófagos tissulares.

Os **neutrófilos** ou polimorfonucleares representam quantitativamente a maior subpopulação (em média 60,0%) de leucócitos no sangue periférico em adultos. Possuem como células precursoras as células denominadas de bastões que podem aumentar em quantidade no sangue periférico em virtude da presença de processos infecciosos especialmente contra agentes bacterianos. Quando ocorre leucocitose com elevação de agentes precursores da linhagem neutrofílica dá-se a denominação de desvio à esquerda que é bem característicos em infecções bacterianas. Os neutrófilos

possuem tempo de vida médio curto (aproximadamente 4 horas). As infecções e abscessos de origem dentária podem levar à febre e à leucocitose com neutrofilia. Por outro lado interessa também ao cirurgião dentista o diagnóstico da presença de neutropenia presente especialmente em indivíduos imunocomprometidos ou em uso de medicamentos imunossupressores. A presença de neutropenia aumenta o risco de infecção pós-operatória devendo a profilaxia antibiótica ser inserida com maior atenção (SILVA, 2012). Como exames complementares para elucidação das neutrofilias são utilizadas as culturas microbiológicas dos mais diversos sítios de infecção e para a neutropenia comumente é preciso analisar a presença de virose e/ou utilização de medicamentos que provocam imunossupressão.

Os **Eosinófilos** possuem a função de fagocitose de complexos antígenos-anticorpos formados. Assim como os outros granulócitos possuem vida média curta, portanto seus resultados podem variar dentro de algumas horas. Representam cerca de 4,0% dos leucócitos totais. Eosinófilos representam uma subpopulação de leucócitos responsáveis pela defesa contra parasitas multicelulares (helmintos) e também estão associados aos processos alérgicos..

Como exames complementares utilizados para o diagnóstico diferencial diante da presença de eosinofilia tem-se a solicitação do exame coproparasitológico para avaliação da presença de helmintoses e a dosagem de Imunoglobulina E (IgE) sérica para iniciar a investigação da possibilidade de presença de processos alérgicos.

Os **basófilos** liberam histamina contribuindo para as respostas alérgicas provocando vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular que na presença de substâncias heparina-símbles previne a formação de fenômenos pró-coagulantes. Os basófilos são os agentes precursores dos mastócitos para os tecidos conjuntivos. Possuem vida média curta. É a subpopulação menos frequente no leucograma (em torno de 1,0%). Encontra-se elevados em processos alérgicos, em condições inflamatórias crônicas e em síndromes mielodisplásicas (MAGALHÃES, 2006).

Os **linfócitos** representam quantitativamente o segundo tipo mais comum de leucócitos encontrados no sangue periférico em condições normais e em média possuem uma frequência de aproximadamente 30,0% no sangue periférico. Em crianças essa proporção de quantidade de células pode ser invertida quando relativizada com a frequência de neutrófilos. A vida média dessas leucócitos é bastante variável, desde algumas horas (linfócitos T) até anos de vida (linfócitos B e Plasmócitos). Essa subpopulação celular representa a principal linha de defesa contra

infecções virais e contra a progressão de tumores (apoptose) sendo responsáveis ainda pela defesa mais específica do organismo humano diferentes da defesa promovida pelos granulócitos (mecanismo inato) que é classificada como inespecífica. Os linfócitos B são responsáveis pela defesa humoral através da produção de anticorpos enquanto que os linfócitos T são responsáveis pela defesa celular do tipo citotóxica (RAVEL, 2002).

Linfócitos estão aumentados em quantidade geralmente nas viroses comuns com aumento somente na contagem relativa do leucograma ou nas viroses atípicas com aumento tanto na contagem relativa quanto na absoluta de leucócitos. Diante de um resultado laboratorial de linfocitose, o profissional de saúde deve investigar possibilidade de quadro viral com a indicação da solicitação de testes imunológicos (sorológicos) com a pesquisa de antígenos ou anticorpos relacionados a cada quadro sintomatológico específico (WALLACH, 2016).

Os **monócitos** normalmente representam aproximadamente 5,0% do total de leucócitos circulantes. Possuem vida média variável conforme sua implantação e localização no organismo. São ativados tanto em processos virais quanto bacterianos. Essa subpopulação leucocitária após invadir o local infectado, torna-se ativa transformando-se em macrófago tissulares com capacidade ampliada em fagocitar microorganismos invasores (AMARAL *et al.*, 2014). O monócito está intimamente relacionado aos processos cicatrizacionais em todo organismo humano elevando-se na fase convalescente e possuem atividade antibacteriana contra microorganismos álcool-ácido resistentes.

Em estudo realizado por Ustaoglu, Erdal e Inanir (2020) que comparou marcadores laboratoriais presentes no Hemograma em pacientes com diagnóstico de periodontite classificada em estágio 3 com indivíduos sem periodontite, apresentou número de leucócitos totais e de neutrófilos significativamente maiores no grupo com periodontite. Esses autores demonstraram ainda haver diferenças significativas nas contagens de hemácias, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio, RDW e contagens de plaquetas e linfócitos entre os dois grupos analisados.

Em estudo do tipo caso-controle desenvolvido por Kumar *et al.* (2014) que teve como objetivo determinar se os níveis de leucócitos e de plaquetas sanguíneos em indivíduos portadores de periodontite crônica quando comparados com controles saudáveis apresentou associação estatística entre essas variáveis entre os grupos analisados. Especificamente em relação à contagem de leucócitos os autores

encontraram maior quantidade, em média, nos indivíduos com periodontite crônica quando comparados ao grupo controle.

Pabolu *et al.* (2013), em estudo de intervenção que objetivava comparar a eficácia da terapia periodontal não cirúrgica frente a avaliação de provas inflamatórias, entre elas a contagem total de leucócitos, afirmam que após a intervenção houve melhora significativa dos parâmetros clínicos e hematológicos e concluem que a intervenção terapêutica pode ter efeito sistêmico no hemograma de pacientes com periodontite.

2 Avaliação do perfil da hemostasia (Coagulograma)

A hemostasia envolve um complexo sistema fisiológico. Embora a sequência de eventos ocorra de forma dinâmica, ela é separada didaticamente para facilitar sua interpretação (SCULLY; WOLF, 2002).

Quando ocorre evento que culmina com a exposição do tecido de suporte de um vaso é iniciado o processo de vasoconstrição periférica (etapa de vasoconstrição), em seguida plaquetas circulantes aderem a essa superfície danificada (etapa de adesão) e em seguida agregam-se umas às outras para formar um tampão hemostático temporário (etapa de agregação). A soma desses três eventos constituem a fase inicial da hemostasia denominada de hemostasia primária. A etapa seguinte chamada de hemostasia secundária ou mais comumente de coagulação ocorre em duas etapas através de duas vias: a via extrínseca e a via intrínseca (GREER *et al.*, 2014).

A terceira e última etapa da hemostasia, denominada de fibrinólise, acontece em paralelo com a etapa da coagulação possuindo também duas vias de disparo: uma via extrínseca e outra intrínseca (HOFFBRAND; MOSS, 2013). A etapa da fibrinólise não é monitorada diretamente por biomarcadores laboratoriais que compõem o coagulograma, sendo necessária a solicitação da dosagem de D-Dímero como um dos principais exames para interpretação dessa via especialmente quando relacionado com a presença de processos trombóticos e hemorrágicos nos indivíduos (RAVEL, 2002).

O coagulograma, portanto, é o exame solicitado para avaliação da hemóstase, especialmente das etapas da hemostasia primária e da coagulação. A realização do Coagulograma é muito importante na prática clínica, especialmente quando envolve intervenções cirúrgicas. Sua solicitação ocorre geralmente no período pré-operatório ou quando o indivíduo necessita monitorar continuamente a homeostasia quando faz

uso de medicamentos antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes (AMARAL *et al.*, 2014; KRUSE-LOESLER; KELKER; KLEINHEINZ, 2005).

Entre as provas que compõe o Coagulograma merecem destaque: 1) Prova do laço (PL); 2) Contagem de plaquetas (PLT); 3) Tempo de sangramento (TS); 4) Tempo de protrombina (TP); 5) Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

2.1 Prova do laço (PL)

A Prova do laço também é denominada Prova de resistência capilar (ou Rumpel-Leed). Realizada através da retenção de sangue nos vasos capilares para avaliar sua resistência uma vez que a permeabilidade capilar alterada permite a passagem de células sanguíneas para os tecidos, sendo evidenciado pelo aparecimento de petéquias na pele geralmente do antebraço após compressão com uso de esfigmomanômetro com níveis pressóricos padronizados (por exemplo: 50mmHg). O número e tamanho das petéquias dependem da qualidade da estrutura do endotélio capilar e também da quantidade de plaquetas presentes no sangue. A prova do laço constitui, portanto, um procedimento laboratorial *in vivo* no qual um resultado positivo indica a possibilidade de fragilidade dos vasos capilares ou presença de distúrbios plaquetários trombocitopênicos ou trombotocitopáticos (FAILACE, 2015).

2.2 Contagem de plaquetas (PLQ)

As plaquetas representam fragmentos celulares cuja origem são os megacariócitos medulares. Possuem intensa atividade bioquímica e utilizam como fonte de energia principalmente carboidratos. Possuem um tempo de vida médio em torno de sete dias. Tem grande facilidade em adesão ao endotélio lesionado (GREER *et al.*, 2014).

Os distúrbios plaquetários estão relacionados com processos quantitativos (trombocitopenia e trombocitose) ou qualitativos (trombotocitopáticos). Nem sempre uma contagem de plaquetas alterada representa risco aumentado para eventos hemorrágicos ou tromboticos devendo considerar a função das mesmas. A função ou qualidade das plaquetas pode ser determinada pelo exame Tempo de sangramento (LICHTMAN; WILLIAMS, 2005).

Condições clínicas e patológicas que diminuem a quantidade de plaquetas podem estar relacionadas com alteração na sua produção medular por exemplo na presença de infiltração da medula óssea, reações inflamatórias presentes no tecido hematopoiético, uso de medicamentos imunossupressores, em algumas viroses e também quando há excesso de destruição plaquetária no sangue periférico como ocorre em doenças autoimunes. O aumento no número de plaquetas pode estar geralmente relacionado ao excesso de produção medular (FAILACE, 2015).

As alterações trombocitopáticas podem não interferir nos processos de produção ou destruição plaquetária, nesses casos a quantidade de plaquetas está dentro da normalidade mas a função das mesmas está altera (TS alterado). As trombocitopatias geralmente estão associadas ao defeito no processo de adesão ou agregação em virtude de alteração nas proteínas ligadoras ao endotélio ou a própria agregação plaquetária de forma genética ou secundária frente a algum agente desencadeador. Exemplo dessas condições tem-se as alterações genéticas como a Doença de von Willebrand, Trombastenia de Glanzmann, Deficiência de Bernard Soulier e como defeito adquirido (secundário) têm-se o uso de antiagregantes plaquetários como no caso do ácido acetilsalicílico (aas) e na presença de algumas virose como na Dengue (GREER *et al.*, 2014).

A presença de anemia nos indivíduos dificulta a adesão e a agregação plaquetária porque a diminuição na quantidade de eritrócito desloca as plaquetas circulantes para o centro do vaso dificultando a interação ao endotélio (AMARAL *et al.*, 2014).

Para diagnóstico diferencial dos distúrbios plaquetários genéticos ou adquiridos faz-se necessária, além da Contagem de plaquetas, a solicitação do Tempo de sangramento. Diante de resultados alterados cabe solicitar dosagem das principais proteínas ou fatores associados aos processos de adesão e agregação como a proteína de von Willebrand (LORENZI, 2006).

Os pontos de corte para Contagem de plaquetas que definem risco hemorrágico em cirurgias odontológicas não são consensuais. Não há estabelecida diretrizes, estudos randomizados e controlados ou ensaios clínicos prospectivos que explicam exatamente qual deve ser o limite inferior da contagem de plaquetas antes de se submeter procedimentos odontológicos invasivos, contudo, existe indicação de que uma Contagem de plaquetas superiores a 50.000/uL poderia ser considerada como adequada para uma intervenção odontológica cirúrgica de rotina, mas cabe enfatizar que é preciso conhecer a função plaquetária medida através do Tempo de

sangramento (PATEL; PERRY; SPOLARICH, 2016). Há indicação da realização do TS pelo Cirurgião-Dentista momentos antes de iniciar a intervenção cirúrgica desde que siga as normas e padronizações de execução nos casos de suspeita de alterações plaquetárias.

2.3 Tempo de sangramento (TS)

O Tempo de sangramento é uma prova laboratorial realizada *in vivo* e que avalia a função plaquetária e está relacionada aos processos de adesão e agregação que compõem a hemostasia primária. Para realizar o TS é feita uma pequena incisão de dimensões padronizadas, geralmente praticada na pele do lóbulo da orelha ou de um dos dedos, e em seguida o tempo em que o sangramento provocado leva até parar pela formação do tampão hemostático é medido (RAVEL, 2002). O Tempo de sangramento aumentado precisa ser avaliado ao mesmo tempo junto com a Contagem de plaquetas.

Por ser uma prova relativamente fácil de execução o cirurgião-dentista pode padronizar seu uso em consultório no período pré-operatório. Cuidado redobrado deve ser direcionado no sentido de suspeitar da presença de alguma intercorrência para um procedimento de exodontia ou raspagem subgengival após verificação de um tempo de sangramento aumentado (ELIAS; CHRISTOFARO; HID, 2004).

2.4 Tempo de Protrombina (TP)

O TP é uma prova da coagulação realizada *in vitro* e que avalia o tempo transcorrido para que o plasma descalcificado após adição do citrato apresente coagulação em adição de tromboplastina seguida de recalcificação. Esse tempo é medido em segundos e representa o tempo de coagulação correspondente a via extrínseca.

Essa prova avalia principalmente a ativação do fator VII da coagulação que está relacionado diretamente com o início do disparo realizado pela via extrínseca, mas mede indiretamente fatores relacionados a via intrínsecas como o Fator V, X, protrombina e fibrinogênio (GREER *et al.*, 2014).

A vitamina K é diretamente responsável pela ativação do Fator VII da coagulação, o uso de anticoagulantes do tipo varfarina que inibem o metabolismo da vitamina K, alterações hepáticas ou defeitos genéticos podem prolongar (ou alargar) o TP

podendo associar a uma dificuldade de coagulação e sangramento intraoperatório anormal (KRUSE-LOESLER; KELKER; KLEINHEINZ, 2005).

O resultado do TP pode ser expresso também como RNI (ou INR). O RNI (índice internacional de normatização). Para expressar o TP através do RNI é realizado um cálculo validado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A OMS preconiza essa forma de apresentação dos resultados na tentativa de harmonizar e comparar resultados obtidos pelo TP. A terapia com uso de anticoagulantes orais derivados da varfarina é avaliado pelo RNI (DANTAS; DEBONI; PIRATININGA, 2009).

Estudo realizado por Bajkin *et al.* (2015) avaliou a incidência de sangramento pós-operatório após procedimentos cirúrgicos odontológicos em pacientes com $RNI \geq 3,5$, esses pesquisadores descrevem que os procedimentos poderiam ser executados com segurança sem complicações hemorrágicas significativas, mas concluem que informações mais detalhadas são necessárias para definir melhor pontos de corte de RNI para intervenções odontológicas.

2.5 Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa)

O TTPa é utilizado para avaliação da eficiência na via intrínseca da coagulação. Em princípio, a execução dessa prova é semelhante a do Tempo de protrombina envolvendo recalcificação do plasma mas nesse caso em presença de cefalina. A cefalina é uma lipoproteína e funciona como substituto das plaquetas, fornecendo uma concentração ótima desse elemento para o processo de coagulação *in vitro* mediado por esse fosfolípido. O Tempo de tromboplastina parcial (TTPa) corresponde ao tempo gasto para ocorrer coagulação mediada por plaquetas, ou seja, por fatores intrínsecos (RAVEL, 2002).

Prolongamentos acima do limite normal de referência podem estar associados à anormalidades hemorrágicas apresentando quadros leves até quadros com presença de sangramento mais significativos. Alterações no TTPa ocorrem geralmente com uso de anticoagulantes heparina-símbles, deficiência de vitamina K, alterações hepáticas, distúrbios da via comum da coagulação e nas alterações genéticas da cascata de coagulação especialmente da via intrínseca tais como na presença de Hemofilia A ou B (GREER *et al.*, 2014).

Indivíduos que fazem uso de anticoagulante por via oral (geralmente os derivados da varfarina) estão sujeitos a realizar procedimentos odontológicos como qualquer outro

indivíduo, segundo Dantas, Deboni e Piratininga (2009), é seguro realizar a maioria dos procedimentos cirúrgicos odontológicos sem risco de hemorragias graves quando o RNI estiver dentro dos níveis terapêuticos, cabendo ao dentista juntamente com o médico assistente avaliar o risco de suspender ou não o uso do anticoagulantes ou antiagregantes para realização de procedimentos cirúrgicos.

Segundo Giner *et al.* (2003), a possibilidade de hemorragia contínua representa uma das principais causas de contraindicação para casos cirúrgicos em pacientes com TP ou TTPa alterados.

Em estudo de revisão publicado por Scully e Wolf (2002), os autores apresentam as condições necessárias para que o dentista submeta o paciente a intervenção mesmo utilizando anticoagulantes do tipo varfarina (cumarínicos), heparina e o antiagregantes derivados do ácido acetilsalicílico (aas) e concluem que o manejo dos procedimentos cirúrgicos orais em pacientes tratados com anticoagulantes deve ser influenciado por vários fatores, tais sejam: extensão e urgência da cirurgia, resultados laboratoriais, recomendação do médico assistente, disponibilidade de instalações adequadas para tal procedimento, experiência do profissional, condição oral e clínica geral do paciente.

2.6 Dosagem do Fibrinogênio

O fibrinogênio é uma glicoproteína que é sintetizada no fígado como outros fatores da coagulação também são. Na etapa final da coagulação (via comum) o fibrinogênio (Fator I da coagulação) é convertido em fibrina pela ação da trombina e em conjunto com plaquetas formam coágulo mais estável (CHANDY *et al.*, 2017; AL-ISA *et al.*, 2019).

Esse biomarcador está frequentemente aumentado em processos inflamatórios sistêmicos, portanto, representa marcador elevado na especialmente na fase aguda. Níveis elevados dessa glicoproteína estão relacionados ao risco aumentado para coronariopatias e acidente vascular cerebral. Geralmente resultados diminuídos estão relacionadas com disfunção hepática (WALLACH, 2016).

O fibrinogênio, em nível elevado, pode promover indiretamente a produção e aumento de citocinas próinflamatórias como a IL-6 e TNF- α facilitando tanto a colonização e fixação de bactérias nos tecidos como também a migração de leucócitos para os sítios da infecção ou inflamação (SAHINGUR *et al.*, 2003).

Chandy *et al.* (2017) relataram que os níveis de fibrinogênio plasmático estavam mais elevados em indivíduos com periodontite quando comparado aos níveis em indivíduos sem periodontite. Os autores concluem que níveis aumentados desse biomarcador contribuem com a gravidade da destruição periodontal após avaliarem parâmetros clínicos na pesquisa.

AL-ISA *et al.* (2019) relatam que alguns estudos investigaram a influência da terapia periodontal em relação aos níveis de fibrinogênio como marcador inflamatório sistêmico e destacam os trabalhos de Vidal *et al.* (2009), Ritam e Goa Dental (2013) e Tripathi (2014) concluindo que esses achados indicam que o grupo com diagnóstico de periodontite crônica exibiu níveis médios de fibrinogênio mais alto se comparados aos dos grupo sem periodontite.

3 Perfil metabólico de carboidratos e lipídios

A glicose é formada pela digestão de carboidratos e depende primariamente do metabolismo hepático exercendo efeito sobre sua homeostasia através da glicogênese e gliconeogênese mediados pelo metabolismo de lipídios e de proteínas. De forma secundária o metabolismo da glicose está relacionada aos tecidos mediado ou não pela insulina. O glucagon acelera a decomposição do glicogênio no fígado elevando os níveis glicêmicos enquanto que a insulina aumenta a permeabilidade da membrana facilitando o transporte para o interior das células além de estimular a formação de glicogênio reduzindo a glicemia plasmática (DIEHL, 2013).

As alterações nos níveis séricos de lipídicos ocorrem geralmente quando há uma elevação dos níveis de colesterol e triglicérides devido ao metabolismo lipídico alterado levando ao aumento da lipogênese hepática e lipólise nos adipócitos (CUTLER *et al.*, 1999). Elevações nos níveis de glicose e de lipídios podem estar associado à doença periodontal e podem contribuir para uma resposta inflamatória exacerbada do hospedeiro promovendo alterações nas funções dos neutrófilos e inibição de fatores de crescimento por macrófagos, reduzindo a capacidade de cicatrização dos tecidos (BEZERRA; SALLUM; SALLUM, 2007).

3.1 Glicemia

Os níveis referenciais de glicemia são os adotados pela *American Diabetes Association* e Organização Mundial da Saúde em colaboração com a *International Diabetes Federation* e são baseados em medidas de glicemia de jejum, testes orais de tolerância à glicose ou hemoglobina glicada (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017).

A determinação da glicemia em jejum representa exame de rotina para se diagnosticar os estados hipo e hiperglicêmicos. A hiperglicemia ocorre na tolerância diminuída a glicose, na diabetes mellitus (DM), diabetes gestacional, entre outros. A hipoglicemia ocorre no período neonatal, de forma idiopática ou em carcinoma de células beta das ilhotas do pâncreas (SÁ; NAVAS; ALVES, 2014).

De acordo com American Diabetes Association (2017), pessoas com pré-diabetes têm níveis de glicose no plasma em jejum de 100 e 125mg/dL e/ou tolerância à glicose diminuída com valores após duas horas do teste de tolerância à glicose oral entre 140 e 199mg/dL. O diagnóstico de diabetes ocorre quando os níveis de glicemia em jejum estão iguais ou superiores a 126 mg/dL por pelo menos duas mensurações em dias distintos. A glicemia em jejum compõe um dos cinco critérios de avaliação para o diagnóstico da síndrome metabólica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Diabetes mellitus é frequentemente avaliada associada com periodontite. A relação entre essas duas doenças pode ser atribuída ao processo imunológico e inflamatório presente em ambas. Oliveira *et al.* (2018) ressaltam a importância da avaliação laboratorial na tentativa em controlar e tratar adequadamente o surgimento de possíveis complicações durante as intervenções e para tanto o dentista deve solicitar a glicemia e interpretar os níveis glicêmicos fazendo parte do protocolo de atendimento odontológico de indivíduos com periodontite.

A periodontite é descrita como fator de risco para deficiência no controle glicêmico em pacientes com diabetes (KAPELLAS *et al.*, 2017; MEALEY; ROSE, 2008). Indivíduos portadores de diabetes têm maior probabilidade de apresentar agravamento da periodontite quando o distúrbio glicêmico está descontrolado, ao passo que indivíduos que conseguem controlar a hiperglicemia podem reduzir a progressão da periodontite (BRAGA; BRAGA; SOARES, 2009; KOCHER *et al.*, 2018).

Segundo Kiran (2005), a hiperglicemia contribui para o mecanismo que causa as complicações orais em portadores de diabetes mellitus prejudicando a síntese de fibroblastos gengivais levando a perda de fibras periodontais que protegem o osso alveolar favorecendo a perda óssea. A hiperglicemia persistente em portadores de pré-diabetes pode causar doença periodontal também em virtude dos fatores pró-inflamatórios como a produção de citocinas nos tecidos periodontais (BERTRAM; VOS, 2010).

3.2 Teste de tolerância a glicose (TTG)

Em indivíduos que não apresentam alteração do metabolismo de carboidratos a resposta provocada pela insulina frente a ingestão de glicose ocorre de forma imediata. Os níveis glicêmicos após ingestão de 75 a 100g de glicose anidra atingem picos em torno de 30 a 60 minutos e retorna níveis normais em 3 horas. O TTG deve ser solicitado quando o indivíduo apresentar glicosúria ou quando a glicemia estiver elevada de forma isolada (SARTORI *et al.*, 2006 SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Estudo realizado por Maboudi *et al.* (2019) evidenciou condição pré-diabética associada com inflamação periodontal utilizando como medida, entre outros, ao teste de tolerância à glicose. Os autores descrevem que em estudo realizado no Japão (SHIMAZAKI, 2007) confirmou a relação positiva entre doenças periodontais e tolerância diminuída à glicose, enquanto que no estudo de Anoop *et al.* (2013) esses achados não apontaram para esta associação.

3.3 Hemoglobina glicada

Em adultos cerca de 97,0% a 98,0% da hemoglobina é representada pela hemoglobina A (HbA). O restante das moléculas de hemoglobina é formado por frações do tipo hemoglobina A₂ (HbA₂) e hemoglobina Fetal (HbF). Aproximadamente 5,0% a 7,0% das moléculas de HbA são fixadas a uma molécula de glicose no aminoácido terminal valina da cadeia beta sendo esse processo chamado de glicosilação e esse percentual de HbA passa a ser denominada de HbA_{1c}. A HbA_{1c} é subdividida em três tipos sendo que a HbA_{1c} é a mais frequente e portanto a que melhor representa o processo de glicosilação (FISCHBACH, 2015).

A determinação da hemoglobina glicosilada (glicada) representa parâmetro indireto da avaliação dos níveis glicêmicos. Considerando o tempo em que as hemácias ficam expostas à glicose como sendo seu tempo de vida média (120 dias) a hemoglobina glicada seria então utilizada par mensurar indiretamente os níveis de glicose sanguínea nos últimos 3-4 meses (SÁ; NAVAS; ALVES, 2014).

Segundo Williamson e Snyder (2016), a dosagem de hemoglobina glicosilada é fundamental no monitoramento da adesão e controle a longo prazo do nível glicêmico em pacientes com diabetes e progressão de complicações microvasculares diabéticas. Engebretson *et al.* (2003) avaliaram o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico sobre os níveis de HbA_{1c} e descrevem que encontraram uma diminuição média ponderada não significativa da HbA_{1c} após terapia periodontal.

Joshipura *et al.* (2018) fazem críticas a limitação do uso da HbA_{1c} em pesquisas com desenho de estudo de intervenção com período de até seis meses, esse período pode dificultar avaliação desse biomarcador em virtude do seu tempo de vida médio (3-4 meses). Os autores realizaram estudo longitudinal com 1.206 participantes, com acompanhamento médio de 2,96 anos e encontraram diminuição dos níveis glicêmicos e da HbA_{1c} em indivíduos com diagnóstico de periodontite.

3.4 Insulina plasmática

A insulina é produzida nas células β pancreáticas das ilhotas de Langerhans e regula o metabolismo dos carboidratos tendo como órgãos-alvo principais o fígado, tecido adiposo e musculatura estriada. A produção está diretamente relacionada com a taxa de perfusão da glicose no pâncreas (REDDY, 2010).

A dosagem de insulina é solicitada com o objetivo de avaliar as condições de hipoglicemia relacionadas ou não com presença de insulinoma e geralmente nesse caso está elevada. Indivíduos com diabetes tipo 1 apresentam valores diminuídos desse hormônio em virtude da diminuição da sua produção, enquanto que indivíduos portadores de diabetes tipo 2 tendem a apresentar níveis mais elevados desse em virtude da resistência gerada nos receptores celulares (FISCHBACH, 2015).

É recomendado que esse biomarcador seja solicitado e mensurado em amostra coletada junto com a glicemia em jejum, assim é possível realizar o cálculo dos índices que avaliam a produção de insulina pelas células β pancreáticas das ilhotas de Langerhans, bem como, o índice que mede a resistência das células-alvo frente a

insulina, esses índices são denominados respectivamente índice HOMA- β e HOMA-IR (MATTHEWS *et al.*, 1985; TANG *et al.*, 2015).

Os índices HOMA- β e HOMA-IR foram desenvolvidos por Robert Turner e colaboradores em 1979 e publicado em 1985 por Matthews. Os índices são determinados usando as seguintes equações (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019):

$$\text{HOMA-}\beta = (20 \times \text{Insulina em jejum}) / (\text{Glicemia jejum} \times 0,0555) - 3,5$$

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Glicemia jejum} \times 0,0555 \times \text{Insulina jejum}) / 22,5$$

No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019), três estudos identificaram pontos de corte para o índice HOMA-IR em diferentes faixas etárias. O estudo brasileiro realizado por Geloneze *et al.* (2009) indicou o pontos de corte para o índice HOMA-IR em adultos e idosos como maior que **2,71**. A Sociedade Brasileira de Diabetes ainda destaca que é preciso considerar que a resistência à insulina manifesta de forma distinta entre diferentes grupos étnicos. Considerando que a população brasileira é uma das mais miscigenadas do mundo a definição de pontos de corte validados para nossa população em geral poderia não apontar para definição de um único ponto de corte.

Segundo Demmer *et al.* (2017), a inflamação sistêmica crônica tem sido associada ao aumento do risco de resistência à insulina e o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. Alguns mediadores imunológicos pró-inflamatórios produzidos localmente, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) que é conhecido por induzir resistência à insulina, podem invadir a microcirculação local através das bolsas periodontais ulceradas e caírem na circulação sanguínea possibilitando o aumento da resistência à insulina de modo sistêmico alterando o metabolismo glicêmico em pacientes com diabetes (TAYLOR; BORGNACKE, 2008).

Ainda considerando estudo de Demmer *et al.* (2017), os autores encontraram associação entre o aumento da gravidade da infecção subgengival com a inflamação sistêmica e resistência à insulina. Andriankaja *et al.* (2018) encontraram associação dos níveis mais elevados de HOMA-IR com o quadro mais severo de periodontite. A dosagem do HOMA- β e resistência da insulina medida através do HOMA-IR foram realizados em 19.222 participantes por Islam *et al.* (2015) e encontraram nesses

participantes com diagnóstico de periodontite maior frequência de alterações nesses biomarcadores do que aqueles sem periodontite.

3.5 Colesterol total, suas frações e triglicérides

A avaliação do colesterol total, suas frações e do triglicérides é fundamental para avaliação do metabolismo lipídico e definição do seu perfil. Essas lipoproteínas são necessárias ao metabolismo por fornecer energia para células, por auxiliar na formação de membranas, como precursor dos ácidos biliares, influenciar no metabolismo hormonal, de vitaminas, entre outros (FALUDI *et al.*, 2017).

Os triglicérides circulantes são provenientes de fontes externas (alimentares) e de forma endógena pelo fígado, sendo que a participação do componente alimentar é mais determinante. O colesterol provem da dieta mas seu componente endógeno (hepático) é mais determinante para sua formação (FALUDI *et al.*, 2017).

O colesterol é insolúvel em água e transportado no sangue através de estruturas lipoproteicas com diferentes densidades porque possuem diferentes composições e funções. Uma forma simplificada para definir essa diferença de função segundo Jacobs Junior e Crows (2007) é que as lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) transporta colesterol para a nutrição das células e tecidos e, por outro lado, as lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) transportam colesterol das células para serem metabolizadas principalmente no tecido hepático fazendo portanto o transporte reverso de lipídios.

A avaliação do perfil lipídico geralmente inclui a determinação do colesterol total (TC) e deve ser solicitada preferencialmente em combinação com a dosagem do HDL-C, LDL-C e triglicérides (TG). Deve-se evitar, portanto, a dosagem de qualquer lipídio de forma isolada (FALUDI *et al.*, 2017). Valores alterados dessas lipoproteínas apresentam forte associação com sobrepeso, obesidade, tabagismo, alcoolismo, hipercolesterolemia familiar, insuficiência renal crônica, cirrose biliar, entre outras comorbidades. Valores diminuídos são encontrados na presença de doença em fase aguda, desnutrição, doença hepática, doenças mieloproliferativas, anemias crônicas, anemia falciforme, infecção (TEIXEIRA *et al.*, 2019; WILLIAMSON; SNYDER, 2016). Níveis diminuídos de HDL-C são aterogênicos enquanto que níveis elevados seriam protetores em virtude do transporte reverso.

Segundo a atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose publicada em 2017 (FALUDI *et al.*, 2017), as dislipidemias podem ser classificadas de acordo com o tipo de fração lipídica alterada como representado no quadro à seguir (Quadro 4).

Quadro 4 - Classificação laboratorial das dislipidemias segundo a atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose 2017.

Classificação	Tipo de fração alterada
Hipercolesterolemia isolada	LDL-C $\geq$ 160mg/dL (aumento isolado)
Hipertrigliceridemia isolada	TG $\geq$ 150mg/dL (aumento isolado), ou TG $\geq$ 175mg/dL (amostra obtida sem jejum)
Hiperlipidemia mista	LDL-C $\geq$ 160 mg/dL, e TG $\geq$ 150mg/dL, ou TG $\geq$ 175mg/dL (amostra obtida sem jejum). TG $\geq$ 400mg/dL (Cálculo do LDL-C por Friedewald é Inadequado) Considerar hiperlipidemia mista (não HDL-C $\geq$ 190 mg/dL)
HDL-C baixo	HDL-C $<$ 40 mg/dL (homens) HDL-C $<$ 50 mg/dL (mulheres) Isolado ou em associação com elevação de LDL-C ou de TG

Fonte: Faludi *et al.* (2017).

Para avaliação do perfil lipídico pode ser calculada a razão entre os níveis plasmáticos de triglicérides e os, de HDL-C (TG/HDL-C). Essa razão pode ser utilizada como indicador de dislipidemia devido à sua relação com o incremento do risco cardiovascular (MARTINS *et al.*, 2017).

Segundo Salazar *et al.* (2012a, 2012b), estudos que utilizaram a razão TG/HDL-C associaram esses resultados com a resistência à insulina e com o risco cardiometabólico aumentado mas, ainda segundo esses autores, deve ser considerada as especificidades para raça e gênero. McLaughlin *et al.* (2003) propõem a utilização dessa razão como estimativa substituta para avaliação da resistência à insulina em virtude desses dois biomarcadores lipídicos já serem bem padronizados. A razão TG/HDL-C foi avaliada em populações específicas por exemplo em caucasianos (HANNON *et al.*, 2006; MCLAUGHLIN *et al.*, 2003; MCLAUGHLIN *et al.*, 2005.; SUMNER; COWIE, 2008) em índios asiáticos, em mexicanos americanos

(PALANIAPPAN, *et al.*, 2007) e esses estudos demonstraram correlação entre esse índice como aqueles utilizados como preditores de resistência insulínica.

Segundo Chen *et al.* (2010), o perfil lipídico alterado pode estar associado à periodontite, mas esses autores afirmam que em virtude da presença de resultados controversos na literatura há necessidade de investigação mais aprofundada para esse tema. Segundo Caúla *et al.* (2014), a periodontite está relacionada com processos inflamatórios com aumento de Fibrinogênio, proteína C reativa e Interleucina 6 e consequentemente muitas alterações sistêmicas incluindo as dislipidemias que sabidamente representam fator de risco para doenças cardiovasculares.

Segundo Katz *et al.* (2002), a relação entre doença periodontal e hiperlipidemia foi estudada em pacientes com doença periodontal e o grupo exposto apresentou níveis mais elevados de triglicérides e de colesterol. A plausibilidade biológica apontada nesse estudo recai sobre o envolvimento sistêmico inflamatório promovido pela periodontite através da exposição crônica de polissacarídeos bacterianos que promovem o recrutamento de células de defesa, especificamente macrófagos que secretam TNF- α e IL-1b elevando a lipogênese e lipólise e acarretando em um estado de hiperlipidemia.

De acordo com o estudo de Fentoglu *et al.* (2009), os níveis séricos de colesterol total, LDL-C e TG foram observados como sendo mais altos em pacientes com periodontite comparados com o grupo controle concluindo que a periodontite pode ser um fator de risco para hiperlipidemia. Esses achados indicam que a obesidade e a periodontite podem, de forma independente ou conjunta, alterar os níveis intrabucais e sistêmico das adipocitoquinas levando ao ciclo de retroalimentação desses eventos nesses indivíduos. Segundo Hegde *et al.* (2019), em estudo de associação envolvendo 84 participantes houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de periodontite entre os grupos de obesos e não obesos acompanhado de alterações nos níveis de colesterol total, triglicérides e de LDL-C.

3.6 Lipoproteína(a)

A Lipoproteína(a) [Lp(a)] é uma molécula de LDL-C com uma apolipoproteína adicional. Os níveis plasmáticos de Lp(a) sofrem grande influência genética representando um dos principais determinantes na sua concentrações sanguínea.

Existem evidências robustas de associação independente entre elevações de Lp(a) e risco de doenças cardiovasculares na população geral (NORDESTGAARD *et al.*, 2010). Essa relação está associada as propriedades pró-trombóticas e pró inflamatórias segundo Feingold *et al.* (2019).

A solicitação desse biomarcador não é recomendada como rotina clínica para avaliação do risco de doença cardiovascular na população geral, mas sua determinação deve ser considerada na estratificação de risco em indivíduos com história familiar de doença aterosclerótica de caráter prematuro.

Xu *et al.* (2013) avaliaram o efeito da terapia periodontal no controle metabólico de biomarcadores sistêmicos em indivíduos com diagnóstico de diabetes tipo 2 e periodontite crônica e encontraram correlação significativa entre a diminuição dos níveis da Lp(a) após a intervenção odontológica.

4 Avaliação do metabolismo ósseo

Os ossos representam tecido metabolicamente ativo que realizam renovação e remodelação constantes graças as ações de dois tipos celulares principais os osteoblastos e osteoclastos. Esse processo de remodelação ocorre mediado por dois processos antagônicos: 1) a formação óssea através dos osteoblastos, e 2) a reabsorção óssea mediada principalmente pelos osteoclastos. Hormônios e fatores locais interferem diretamente no metabolismo ósseo (RAM *et al.*, 2015; VIEIRA, 2007). Esse estado de remodelação pode ser um indicador precoce da destruição óssea que pode levar a mudanças na progressão da doença periodontal (DUVINA *et al.*, 2012; RAM *et al.*, 2015).

Segundo Seibel (2005) potenciais marcadores bioquímicos que avaliam a formação e reabsorção óssea estão disponíveis para solicitação podendo ser classificados em três grupos: 1) marcadores inorgânicos de matriz óssea; 2) marcadores de atividade enzimática da formação óssea (atividade osteoblástica) e de reabsorção óssea (atividade osteoclástica); e, 3) proteínas da matriz óssea e produtos de reabsorção que são liberadas na circulação sanguínea durante o processo ósseo de formação e reabsorção.

Do ponto de vista laboratorial, os testes para avaliação do perfil metabólico dos ossos mais prescritos são as dosagens de cálcio e fósforo (Grupo 1), complementados pela dosagem da Fosfatase alcalina (Grupo 2). Para avaliar o perfil de metabolismo ósseo

é indicada também a solicitação da dosagem da Vitamina D e do Hormônio da paratireóide (PTH). A interpretação dos resultados obtidos deve levar em conta o conjunto de biomarcadores porque dificilmente um resultado isolado auxiliará de forma correta no diagnóstico. Um exemplo claro é a necessidade de se interpretar um valor de PTH sempre levando em consideração os níveis de cálcio sanguíneo na mesma amostra (PAYNE, 2011; WALLACH, 2016).

Dentistas utilizam achados radiológicos e histológicos para avaliação clínica da formação óssea. No entanto, seria bastante útil solicitar biomarcadores que avaliem o perfil metabólico ósseo para avaliar o tratamento e a progressão das (DUVINA *et al.*, 2012).

4.1 Dosagem do cálcio

O cálcio sérico circula no plasma sob duas formas: 1) ligado as proteínas plasmáticas, e 2) na forma livre ou ionizado, esta última é a forma que exerce função biológica. O percentual da concentração dessas duas formas geralmente é 48% e 52% para o cálcio ligado à proteína e cálcio iônico, respectivamente. Ao interpretar os resultados da dosagem de cálcio total é necessário conhecer a concentração da albumina plasmática, porque representa a principal proteína transportadora. Em casos de hipoalbuminemia a concentração total pode estar reduzida sem necessariamente diminuir a fração livre funcional (VIEIRA, 2007).

A excreção urinária de cálcio é frequentemente utilizada no diagnóstico e monitoramento dos distúrbios do metabolismo ósseo, essa dosagem reflete o equilíbrio entre a absorção do cálcio da dieta e a formação ou perda óssea (RAVEL, 2002).

Amarasena *et al.* (2008) encontraram associação estatística entre a dosagem de cálcio sérico e o diagnóstico de doença periodontal e concluem que esse achado pode ser fator de risco para progressão da doença. Chandak *et al.* (2017) descrevem que osteoporose e periodontite têm vários fatores de risco em comum e avaliando a perda óssea periodontal e a densidade óssea sistêmica, encontraram associação entre a baixa densidade sistêmica com aumento na perda de estrutura osteoalveolar e destruição periodontal.

4.2 Dosagem do fósforo

O fósforo está presente no sangue basicamente em duas formas: 1) forma orgânica composta principalmente de fosfolipídios, e 2) forma inorgânica que é a mais frequentemente dosada quando solicitada por profissionais. Em razão dos níveis de fósforo apresentarem variações importantes com as refeições e ritmo circadiano é fundamental que as amostras sejam coletadas preferencialmente pela manhã, em jejum e concomitante com os demais marcadores de metabolismo do cálcio (VIEIRA, 2007).

Kong *et al.* (2012) encontraram correlação entre os níveis plasmáticos de fósforo relacionados com o tipo de tratamento hemodialítico e presença de doença periodontal. Cholewa, Madziarska e Radwan-Oczko (2018) avaliando a associação entre periodontite e inflamação sistêmica, nutrição e o metabolismo do cálcio em pacientes submetidos a hemodiálise, não encontraram associação entre a dosagem de fósforo comparando grupos com e sem periodontite.

4.3 Fosfatase alcalina

A fosfatase alcalina total (FA ou Total ALP) é mensurada através de sua atividade enzimática e corresponde à soma das diversas isoformas presentes no sangue. Valores plasmáticos elevados podem ocorrer na vigência de uma fratura ou então sugerem fortemente presença de alteração do metabolismo ósseo (VIEIRA, 2007).

A FA é um biomarcador inespecífico existindo produção extraóssea, normalmente hepática e renal. Mais de 90,0% da concentração sanguínea corresponde às isoformas hepática e óssea (RAM *et al.*, 2015). Apesar de ser um marcador de formação, também está aumentada nos distúrbios de reabsorção óssea devido ao fenômeno interdependente entre esses dois processos (SARAIVA; LAZARETTI-CASTRO, 2002). No periodonto, a fosfatase alcalina faz parte do metabolismo ósseo normal no ligamento periodontal, formação e manutenção do cemento radicular. Frequentemente é proporcional a elevação da ALP associado ao processo de calcificação proporcional à remodelação óssea ativa.

A dosagem de FA foi associada a doença periodontal em estudo experimental considerando a profundidade da bolsa como variável independente (NAKAMURA; SLOTS, 1983). Como indicador preditivo para possível ruptura periodontal a FA pode

ser utilizada como biomarcador no planejamento e monitoramento do tratamento periodontal segundo Ram (2015).

Gibert *et al.* (2003) analisaram os níveis séricos de FA em pacientes com doença periodontal crônica comparados aos pacientes controle, os autores descrevem que houve correlação entre perda dentária no grupo com doença periodontal e queda nos níveis de atividade da FA sanguínea.

4.4 Osteocalcina

A osteocalcina é uma proteína produzida pelos osteoblastos e dentina. Participa da mineralização óssea e da homeostase do cálcio. Uma parte (10,0% a 40,0%) dessa proteína pode ser liberada no sangue servindo como biomarcador de formação óssea recente. Possui meia-vida de cinco minutos, sofrendo hidrólise no fígado e depuração renal (RODRIGUES, 2015).

Os níveis sanguíneos são influenciados pela idade (geralmente aumentado em períodos de crescimento ósseo) e sexo (homens possuem níveis mais elevados). Biomarcador muito utilizado no rastreamento da osteoporose e avaliação do risco de fraturas. Diferente da FA esse biomarcador é específico da formação óssea sendo regulado diretamente pelo metabolismo da vitamina D (FISCHBACH, 2015).

A fase da produção de matriz colágena coincide com a maior produção de fosfatase alcalina, enquanto que fase de mineralização coincide com a maior produção de osteocalcina. Quanto aos marcadores séricos de formação, um aspecto importante a ser considerado na indicação e interpretação dos valores é a significativa diferença de meia-vida biológica entre fosfatase alcalina óssea (em torno de 1,6 dias) e osteocalcina (menor que uma hora). Logo, fenômenos agudos são mais bem representados pelos níveis de osteocalcina, enquanto os níveis de fosfatase alcalina óssea são mais estáveis e reprodutíveis, variando num prazo mais longo (FISCHBACH, 2015).

Em estudo sobre a influência do tratamento periodontal em indivíduos com diabetes tipo 2, avaliando, entre os biomarcador, a dosagem osteocalcina Rodrigues (2015) não verificou alteração na concentração da osteocalcina mesmo após 90 dias de tratamento. Em estudo realizado por Thanakun *et al.* (2019) os autores verificaram alterações nos níveis plasmáticos de osteocalcina em mulheres pós-menopausadas em comparação com mulheres na pré-menopausa encontrando nível médio

significativamente maior no grupo de pós-menopausadas. Ainda nesse estudo, os autores concluem que dentistas devem suspeitar de um risco aumentado de baixa densidade mineral óssea em pacientes na pós-menopausa e devem ser encaminhados para exames adicionais.

4.5 Vitamina D

A vitamina D possui dois metabólitos dosados em laboratório: 1) 25-hidroxivitamina D, e 2) a 1,25-diidroxivitamina D. A 25-hidroxivitamina D (25OHD) é considerada biomarcador de escolha para avaliar a deficiência de vitamina D ou intoxicação exógena por essa vitamina (RAVEL, 2002).

A deficiência de vitamina D pode ser encontrada em virtude da alteração na diferenciação dos osteoblastos e diante dessa situação há aumento dos níveis de fosfatase alcalina observados na osteomalácia (VIEIRA, 2007). A vitamina D tem potencial efeito anti-inflamatório e seu metabólito ativo (1,25-dihidroxivitamina D) inibe a produção de citocinas. A deficiência de vitamina D resulta em perda óssea e aumento da inflamação por seus efeitos imunomoduladores (DIETRICH *et al.*, 2004). O achado de hiperparatireoidismo secundário à deficiência de vitamina D é uma condição que vem aumentando em termos de ocorrência em função crescente epidemia da deficiência de vitamina D na população em geral (HOLICK *et al.*, 2005), nesse caso são observados níveis normais ou pouco baixos de calcemia, com níveis elevados de PTH. A dosagem de vitamina D auxilia ainda a investigação de doenças renais, regulação dos níveis de fósforo e cálcio, incluindo também a mineralização óssea (WILLIAMSON; SNYDER, 2016).

Ao avaliar o metabolismo ósseo mediado pela determinação da vitamina D, Joseph *et al.* (2015) concluíram que houve níveis séricos diminuídos de vitamina D em pacientes com doença periodontal crônica e com diagnóstico de diabetes. Dietrich *et al.* (2004) avaliaram a associação entre a vitamina D e inflamação gengival e encontraram uma forte associação negativa. Liu *et al.* (2009) revelaram resultados discordantes, encontrando nível plasmático elevado de vitamina D em pacientes com periodontite agressiva.

4.6 Hormônio da paratireóide (PTH)

Uma vez secretado pela paratireóide esse hormônio encontram seus receptores PTH₁ nos osteoblastos e osteócitos. Sua ação nos osteoclastos ocorre de forma indireta promovendo a osteoclastogênese resultando em diferenciação aumentada e consequente maior reabsorção óssea. Este efeito catabólico do hormônio da paratireóide é observado quando seus níveis plasmáticos estão elevados de forma crônica. Há, entretanto, um efeito anabólico promovido pelo PTH observado quando as concentrações são mais baixas e intermitentes, nesse caso o hormônio favorece o recrutamento, proliferação e diferenciação, bem como, diminuição da apoptose dos osteoblastos (JILKA *et al.*, 1999). Caso haja indicação de hipercalcemia, o mais importante e imediato deve ser a avaliação laboratorial dos níveis sanguíneos do PTH para observar se há interdependência.

Segundo Du, Feng e Ge (2016) o PTH é sugerido como agente promissor para o reparo do tecido periodontal. Representa um importante regulador da homeostase do cálcio e é conhecido por ter efeitos anabólicos e catabólicos nos ossos (POOLE; REEVE, 2005).

Segundo Lossdörfer, Götz e Jäger (2006) a administração intermitente de PTH pode desempenhar um papel significativo no reparo periodontal por meio da estimulação do conteúdo mineral ósseo, especialmente na região alveolar, sendo sugerido como um agente promissor para o reparo do tecido periodontal.

Em estudo realizado por Schulze-Späte *et al.* (2015), indivíduos com periodontite classificada como grave apresentaram níveis significativamente mais elevados de PTH, enquanto que os níveis de vitamina D estavam diminuídos. Em revisão sistemática realizada por Ariyamuthu, Nolph e Ringdahl (2013), os autores descrevem que o hiperparatireoidismo secundário é uma complicação frequente em pacientes em fase final de função renal e com periodontite.

5 Biomarcadores utilizados na avaliação de processos inflamatórios

5.1 Proteína C reativa (PCR)

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda, sintetizada principalmente no fígado e regulada por um nível circulante de Interleucina-6 (IL-6). Embora o fígado

seja a principal fonte de PCR, os adipócitos e o tecido arterial também a sintetizam (FRANCISCO; HERNÁNDEZ; SIMÓ, 2006; PANICHI *et al.*, 2000). Seus níveis estão aumentados em resposta a presença de infecções ativas ou processos inflamatórios agudos (VOLP *et al.*, 2008). A PCR tem função de opsonização de bactérias favorecendo ligação ao sistema complemento (GANI *et al.*, 2009; GLURICH *et al.*, 2002).

Como biomarcador representa uma molécula com considerável sensibilidade diagnóstica mas é marcador não específico de fase aguda (BLACK; KUSHNER; SAMOLS, 2004). Segundo Panichi *et al.* (2000), a PCR é considerada como biomarcador chave de inflamação sistêmica. Em geral biomarcadores de fase aguda estão presentes em baixas concentrações plasmáticas, mas podem elevar rapidamente dentro de 72 horas após a lesão do tecido ou na presença de infecções. Citocinas tais como o TNF- α e a Interleucina-6 (IL-6) desencadeiam um aumento da síntese hepática e consequente secreção de proteínas plasmáticas, incluindo a PCR e fibrinogênio (CAÚLA *et al.*, 2014). A elevação desse biomarcador está correlacionada com aumento de risco para doenças cardiovasculares, mas há indicação, também, da associação com outras doenças crônicas como diabetes mellitus e periodontite (CHEN *et al.*, 2010; GOMES FILHO *et al.*, 2011).

Níveis plasmáticos de proteína C reativa elevados foram associados ao quadro mais avançado da doença periodontal e com a perda óssea alveolar, além disso, foi sugerido que infecções periodontais contribuem para um nível elevado de proteína C reativa circulante (LINDEN *et al.*, 2008; LOPEZ *et al.*, 2011). Ao pesquisar a associação entre periodontite crônica com níveis séricos de PCR em indivíduos com ou sem doença cardiovascular, Gomes Filho *et al.* (2011), avaliaram 359 participantes e observaram que no grupo com periodontite crônica os níveis médios de PCR foram estatisticamente superiores aos do grupo sem periodontite crônica.

Bansal *et al.* (2014), em revisão sistemática apresentam alguns estudos que investigaram e encontraram associação positiva entre a presença da periodontite crônica e elevados níveis séricos de PCR.

5.2 Velocidade de Hemossedimentação (VHS)

A Velocidade de hemossedimentação (VHS) é um indicador de agregação e consequente sedimentação de hemácias estando relacionado com a composição do

sangue e sua viscosidade. Representa um procedimento laboratorial simples, de baixo custo e possui rápida execução (BRAY *et al.*, 2016; CAÚLA *et al.*, 2014).

Assim como indicado para a PCR, a VHS apresenta baixa especificidade de diagnóstico, portanto, a interpretação desse teste deve ser associada com o quadro clínico na tentativa de auxiliar no diagnóstico e principalmente utilizar no monitoramento de condições fisiopatológicas. Embora possa haver discordância entre VHS e PCR, na prática clínica o uso desses dois biomarcadores continua sendo importante no manejo clínico de muitas doenças inflamatórias (BRAY *et al.*, 2016).

Plasma sanguíneo com mudanças de cargas energéticas apresentando excesso de proteínas de fase aguda como o fibrinogênio e imunoglobulinas aumentam a VHS. Alterações na quantidade de hemácias alteram os valores da VHS, portanto na presença de anemia os resultados frequentemente estão alterados. Por outro lado a policitemia (primária ou secundária) pode diminuir a velocidade de hemossedimentação das hemácias em virtude da hiperviscosidade sanguínea apresentando resultados diminuídos (AHMED *et al.*, 2000).

Leite *et al.* (2019) analisaram o comportamento dos biomarcadores de inflamação durante o tratamento periodontal e observaram que a VHS apresentou resultados diferentes entre o grupo submetido a intervenção comparado ao grupo controle. Hutter *et al.* (2001) demonstraram uma tendência de valores de VHS mais elevados em portadores de periodontite grave em comparação com o grupo controle. Pinho *et al.* (2009) avaliaram a influência do tratamento não cirúrgico da doença periodontal em indivíduos com artrite reumatóide, entre os biomarcadores utilizados nesse estudo avaliou a VHS, os autores não encontraram associação entre os valores da alterados da VHS após 6 meses de tratamento da periodontite.

5.3 Interleucina 6 (IL-6)

A Interleucina 6 (IL-6) é produzida e secretada por células endoteliais, células musculares lisas, monócitos e macrófagos. Desempenha uma gama de ações imunes tanto em nível celular quanto humoral. Esses efeitos estão relacionados com o processo inflamatório, defesa do hospedeiro e injúria tecidual (FRANCISCO; HERNÁNDEZ; SIMÓ, 2006). A IL-6 é mediadora central da resposta de fase aguda e desempenha papel importante como agente pró-coagulante elevando a produção

hepática de fibrinogênio e principalmente da proteína C reativa (WILLERSON; RIDKER, 2004).

Leite *et al.* (2019), em estudo de intervenção utilizando tratamento periodontal não cirúrgico, indicam que houve redução nos níveis séricos de IL-6 e de hepcidina após 3 meses de início da intervenção e descrevem que a redução dos níveis de PCR não foi tão significativa quanto na IL-6. Esses achados, segundo os autores, reforçam o efeito da terapia periodontal na redução de marcadores inflamatórios como IL-6 e hepcidina.

Passoja *et al.* (2011) avaliaram a associação entre biomarcadores inflamatórios séricos e tratamento da periodontite em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e apresentaram resultados em que indivíduos com dosagens elevadas de IL-6 após a terapia possuíam pior cicatrização periodontal do que aqueles com baixo nível.

Sen *et al.* (2013) investigaram através de estudo de coorte se a periodontite teria associação independentemente com eventos vasculares recorrentes e para tanto dosaram alguns biomarcadores inflamatórios em pacientes com acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório. Indivíduos que possuíam periodontite grave apresentaram níveis mais elevados de IL-6.

5.4 Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α)

A dosagem do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é indicado na avaliação de distúrbios inflamatórios crônicos (THILAGAR *et al.*, 2018) podendo ser um agente protagonista da reabsorção óssea na periodontite elevando seus níveis locais podendo entrar na corrente sanguínea e de forma sistêmica provocar estado de inflamação (DELIMA *et al.*, 2001).

O TNF- α circulante proveniente da inflamação parece ter origem nas articulações sinoviais, quando o indivíduo é portador de artrite reumatóide, essa origem está relacionada com a produção macrofágica e também por linfócitos T locais. Células mononucleares circulantes também são responsáveis por produzir esse biomarcador (NILSSON; KOPP, 2008).

Em estudo realizado por Thilagar *et al.* (2018), com o objetivo de avaliar e comparar o nível de TNF- α no soro de indivíduos com periodontite crônica e artrite reumatóide comparado com voluntários saudáveis, foi demonstrado que a presença de níveis

mais elevados de TNF- α ocorreu em indivíduos com artrite reumatóide e com periodontite crônica quando comparado aos demais grupos.

Wang *et al.* (2017), ao avaliarem os efeitos da terapia periodontal no controle glicêmico e de adipocinas em portadores de diabetes mellitus tipo 2 com periodontite crônica, concluíram que depois do tratamento realizado durante 3 meses os níveis séricos de TNF- α foram significativamente reduzidos juntamente com o quadro clínico quando comparado ao grupo controle.

6 Biomarcadores utilizados na avaliação hepato-biliar

6.1 Dosagem de albumina

A albumina é sintetizada no fígado e a maioria das hepatopatias destrutivas agudas ou crônicas promovem a diminuição dos níveis séricos dessa proteína. Essa redução é variável dependendo da origem dos distúrbios hepáticos (RAVEL, 2002).

Em geral a avaliação da albumina plasmática é solicitada no exame denominado Proteínas totais e frações (PTF). Nesse exame são analisadas e apresentadas as frações correspondentes à dosagem de albumina sérica, fração globulínica e a soma dessas duas frações denominada de proteínas totais. Em alguns distúrbios hepáticos frequentemente são encontrados achados com diminuição nos níveis da albumina com aumento monoclonal (p. ex.: nas hepatites virais e autoimunes) ou policlonal (p.ex.: na cirrose) da porção globulínica. A dosagem da albumina constitui marcador de função hepática, especialmente relacionada aos mecanismos de síntese (FISCHBACH, 2015).

Cabe destacar que os níveis de albumina sérica interferem nos níveis de cálcio total e a dosagem dessa proteína sérica serve também como parâmetro para ajustes de posologia com o uso de medicamentos em que os fármacos possuem níveis elevados de ligação a esta proteína plasmática, interferindo diretamente na biodisponibilidade. Cholewa, Madziarska e Radwan-Oczko (2018) avaliando associação entre condições periodontais, inflamação, estado nutricional e distúrbios do metabolismo do fosfato de cálcio em pacientes em hemodiálise, encontraram correlação negativa entre a profundidade da bolsa periodontal com os níveis séricos da albumina. Rodrigues *et al.* (2014) avaliaram os níveis séricos de biomarcadores sistêmicos com a periodontite

em indivíduos submetidos a terapia dialítica e encontraram associação positiva entre periodontite e hipoalbuminemia.

Segundo Lobão *et al.* (2019), a hipoalbuminemia tem sido associada à presença de periodontite crônica, e a relação inversa entre a concentração sérica de albumina e a doença periodontal é bem relatada na literatura inclusive com estudos envolvendo idosos, mas esses autores concluem que no estudo de intervenção proposto não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de albumina sérica após a terapia periodontal não cirúrgica entre os grupos avaliados.

6.2 Dosagem de bilirrubinas plasmáticas

A bilirrubina é um produto proveniente da degradação da hemoglobina pelo sistema reticuloendotelial. A molécula recém formada proveniente dessa degradação é denominada de bilirrubina indireta ou não conjugada com características lipofílicas e que circula no sangue ligada a albumina. Transportada para o fígado a bilirrubina não conjugada sofre transformação hepática mediada pelo ácido glicurônico apresentando após esse processo características hidrofílicas e em seguida é excretada pela bile podendo voltar a circulação sanguínea pelo ciclo entero-hepático. A bilirrubina após transformação hepática passa a ser chamada de bilirrubina conjugada (ou bilirrubina direta). A bilirrubina conjugada presente na circulação é excretada preferencialmente pelos rins (WALLACH, 2016).

O diagnóstico clínico relacionado com o aumento dos níveis de bilirrubina pode ser verificado pela presença de icterícia em diversos tecidos. As principais causas de icterícia são: 1) hemólise excessiva que produz excesso de bilirrubina indireta quando o fígado não consegue transformar a bilirrubina; 2) obstrução extra-hepática geralmente causada pela obstrução do ducto biliar comum; e, 3) intra-hepática causada pela lesão hepatocelular. A bilirrubina constitui marcador de função hepática especialmente relacionada ao metabolismo (RAVEL, 2002).

A concentração sérica de bilirrubina, em estudo realizado por Chapple, Milward e Dietrich (2007) associado a ocorrência de periodontite foi inversamente proporcional à presença da doença periodontal. Essa associação foi mais evidente na presença da doença na forma grave se comparada com o grupo controle.

6.3 Dosagem das transaminases (aminotransferases)

A aspartato aminotransferase (AST/TGO) é uma enzima encontrada em diversos órgão e tecidos incluindo fígado, coração, músculo esquelético e eritrócitos. Portanto a AST/TGO constitui biomarcador de lesão tecidual inespecífica. Esse biomarcador está elevado em alterações no tecido hepático (por exemplo: nas hepatites virais, cirrose, obstrução hepática, disfunção hepática induzida por álcool e medicamentos, esteatose hepática) mas aumenta também no infarto agudo do miocárdio, lesões musculares, lesões renais, entre outros (RAVEL, 2002). A alanina aminotransferase ALT/TGP é uma enzima encontrada predominantemente no fígado e portanto possui maior especificidade por este órgão quando comparada a AST/TGO. Tanto a AST/TGO quanto a ALT/TGP constituem biomarcadores de lesão hepática (WALLACH, 2016).

Em estudo realizado por Banu *et al.* (2015), avaliando a correlação entre os níveis de receptor Toll-like 4, Interleucina-18 (IL-18), transaminases e ácido úrico em pacientes com periodontite crônica e adultos saudáveis, os autores encontraram pequeno aumento nos níveis plasmáticos de AST/TGO e ALT/TGP comparando os grupo de estudo.

Yoneda *et al.* (2012) relataram que após três meses de tratamento periodontal não cirúrgico os níveis séricos de AST/TGO e ALT/TGP diminuíram em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e com periodontite. Em estudo envolvendo mulheres japonesas realizado por Saito *et al.* (2006) os níveis séricos de ALT/TGP e AST/TGO estavam estatisticamente aumentados em pacientes com periodontite quando comparado aos indivíduos sem periodontite. Furuta *et al.* (2010) também relataram que a dosagem de ALT/TGP plasmático estava significativamente associada com periodontite em estudantes japoneses universitários do sexo masculino.

6.4 Gama glutamiltransferase (GGT)

Essa enzima está localizada principalmente no tecido hepático e em menor quantidade nos rins, trato biliar, intestino, coração, pâncreas e baço. A maior causa de elevação da GGT é a hepatopatia ativa que é afetada diretamente tanto na lesão hepatocelular aguda quanto pela obstrução do trato biliar. A dosagem da GGT tem

sido recomendada também como método de triagem para alcoolismo. Essa enzima constitui biomarcador de lesão e obstrução hepática (RAVEL, 2002).

Khocht *et al.* (2013) investigaram os efeitos da exposição ao álcool sobre a função dos neutrófilos e os efeitos consequentes associados sobre o periodonto em um grupo de homens afro-americanos sem complicações médicas. Entre os biomarcadores utilizados nessa pesquisa a GGT foi avaliada e os autores demonstraram haver concentrações séricas associadas inversamente com morte bacteriana de neutrófilos nos sítios periodontais.

Morita *et al.* (2014) investigaram a relação entre a periodontite e os parâmetros bioquímicos do fígado de acordo com os hábitos de consumo de álcool por meio de um estudo transversal baseado em dados de japoneses em ambientes ocupacionais. Os níveis séricos da ALT/TGP e GGT foram mais elevados em indivíduos com presença de bolsas periodontais. A regressão logística utilizada nesse estudo fez ajuste para idade, sexo, tabagismo, hábitos de consumo de álcool e componentes da síndrome metabólica, considerando GGT e ALT/TGP como variáveis dependentes o estudo revelou que havia associação significativa entre a presença de bolsas periodontais e elevação na concentração de GGT, mas não foi encontrada associação para ALT/TGP. Esses autores concluíram nessa pesquisa que a presença de bolsas periodontais foi associada aos níveis séricos de GGT em indivíduos sem hábito de beber sugerindo, portanto, que a doença periodontal está associada com alterações na função hepática independente da ingestão de álcool.

Helenius-Hietala *et al.* (2019) realizaram estudo de coorte na Finlândia e avaliaram se a periodontite estava associada à doença hepática grave. Os autores concluíram que a periodontite poderia ser associada à doença hepática na população estudada. Ainda segundo esses autores, como doença evitável, a doença periodontal poderia representar fator de risco modificável para doença hepática crônica.

7 Marcadores utilizados na avaliação do sistema urinário

A periodontite pode representar importante fator de risco para doença renal crônica e insuficiência renal (CHAMBRONE *et al.*, 2013). Os mecanismos dessa associação apresentados na literatura apontam para dois condicionantes: 1) inflamação sistêmica desencadeada pela inflamação periodontal como ocorre em outros órgão e tecidos; e,

2) bactérias presentes na periodontite ou seus produtos bacterianos invadindo a corrente sanguínea provocando alterações sistêmicas (KSHIRSAGAR *et al.*, 2005).

Para essa sessão foram inseridos os exames laboratoriais que avaliam o sistema urinário em toda a sua extensão, sendo avaliado o Sumário de urina como exame de triagem e em seguida as provas de função (creatinina e taxa de filtração glomerular) e de lesão renais mais frequentemente solicitadas.

7.1 Sumário de urina

O exame de urina permite estimar semiquantitativamente as alterações no trato urinário e fornece achados relacionados com a origem da disfunção urinária (RAVEL, 2002). O exame de urina de rotina deve ser entendido como um teste de triagem, capaz de fornecer informações úteis que possibilita o diagnóstico de eventuais problemas renais e nas vias urinárias como eventos irritativos, inflamatórios ou infecciosos, além de avaliar alguns distúrbios metabólicos como exemplo do diabetes mellitus, diabetes insípido e distúrbios relacionados ao equilíbrio hidroeletrolítico e acidobásico. O Sumário de urina pode também detectar algumas condições não diretamente relacionadas com os rins ou vias urinárias como hemólise intravascular, distúrbios hepáticos e das vias biliares, entre outros (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA, 2014).

Geralmente o Sumário de urina é subdividido e apresentado seus resultados em três partes, compostas pelos seguintes subitens: 1) **Exame físico** contendo as características relacionadas ao volume, cor, aspecto, densidade e pH; 2) **Exame químico** que avalia semiquantitativamente a presença de proteinúria, glicosúria, corpos cetônicos, nitrito, bilirrubinúria, urobilinogênio e hemoglobinúria; e, 3) **Sedimentoscopia** que avalia aspectos quantitativos e qualitativos relacionados com a presença de células epiteliais do trato urinário, bactérias, piócitos e hemácias. A descrição à seguir foi revisada e adaptada utilizando como referências Ravel (2002) e Fischbach (2015).

1) Exame físico

Em relação ao exame físico o **volume urinário** apresenta relevância quando o valor está abaixo de 10mL, nesse caso deve ser questionado ao paciente o motivo da obtenção do pequeno volume.

A **coloração da urina** normalmente deve oscilar entre o amarelo citrino até o amarelo claro. Alterações na coloração tendendo a transparência deve ser questionada em função da ingesta líquida. A tendência para coloração mais escura e com diferentes tonalidades podem estar associadas a alterações sistêmicas, trato urinário ou uso de medicamentos, em qualquer uma dessas situações o paciente precisa ser questionado.

O **aspecto urinário** normalmente é límpido, mas em virtude da composição da urina esse aspecto pode apresentar alteração e passar para um aspecto ligeiramente turvo ou turvo. O aspecto urinário deve ser avaliado junto com os demais subitens que compõe o Sumário de urina para buscar a etiologia desse achado.

A **densidade da urina** reflete a concentração de substâncias ou de células em relação ao volume urinário produzido, portanto, os itens avaliados no exame químico ou visualizados na sedimentoscopia podem elevar a densidade urinária. A densidade da urina precisa ser avaliada juntamente com os demais itens que compõe o Sumário de urina. Densidade diminuída está geralmente relacionada com o aumento do volume urinário (diurese aumentada).

O **pH urinário** é levemente ácido (5,0 a 6,0). Essa característica serve como proteção do trato urinário de possíveis infecções bacterianas. Urinas que apresentam pH neutro ou alcalino tendem a proporcionar maior chance de crescimento de agentes microbianos (bacteriana, fungos ou por protozoários).

O valor do pH urinário pode ser reflexo das características referentes ao equilíbrio acidobásico sanguíneo. Esse achado urinário constitui, portanto, informação importante na avaliação da depuração de substâncias como por exemplo de medicamentos. Indivíduos que fazem uso de fármacos que possuem depuração renal e que tenham características de moléculas ácidas, depuram mais facilmente em meio alcalino promovendo excreção exagerada e levando possivelmente a menor biodisponibilidade e concentração desses medicamentos em nível plasmático. Quando as substâncias possuem características semelhantes ao do meio na qual estão inseridas (por exemplo: fármacos e meio com a mesma característica de pH) a tendência é diminuir a solubilização dessas substâncias promovendo maior retenção no organismo podendo, nesse caso, ultrapassar níveis terapêuticos levando a um quadro de intoxicação.

2) Exame químico

Analisando os aspectos químicos, o Sumário de urina possibilita dosar semiquantitativamente algumas substâncias a saber:

a) **Dosagem de proteína (proteinúria)** constitui um marcador utilizado para avaliar presença de lesão renal porque na maioria das dosagens laboratoriais (através das tiras reagentes) a proteína que é determinada é a albumina. Em condições renais íntegras essa proteína é excretada em pequenas quantidades e indetectáveis utilizando essa metodologia.

b) **Dosagem de glicose** é um marcador relacionado com o metabolismo de carboidratos e está elevada quando o limiar renal da glicose é ultrapassado quando os túbulos renais não conseguem realizar a reabsorção desse composto presente no ultrafiltrado promovendo assim, a presença desse elemento na urina (**glicosúria**).

c) **Dosagem de corpos cetônicos (cetonúria)** está relacionado com presença de alterações no metabolismo de carboidratos e de lipídios. O jejum prolongado e cetoacidose podem promover a positividade desse elemento na urina.

d) **Presença de nitrito** está diretamente relacionada com a presença de bactérias produtoras da enzima redutase no trato urinário transformam o nitrato presente nas tiras reagentes em nitrito. Bactérias que geralmente promovem positividade nessa reação são do tipo Gram-negativas (p.ex.: *Escherichia coli*) que frequentemente estão associadas com cistite ou pielonefrite.

e) **Dosagem de bilirrubina (bilirrubinúria)** deve ser sempre avaliada junto com a dosagem sérica de bilirrubina para melhor avaliação da cinética dessa substância desde sua origem até excreção. Esse biomarcador pode auxiliar na avaliação indireta de alterações pré-hepáticas, hepáticas ou pós-hepáticas.

f) **Dosagem de urobilinogênio** é frequente na urina por representar um metabólito comum no metabolismo da bilirrubina. Seu achado só terá significado clínico quando relacionado com o aumento da bilirrubinúria.

g) **Dosagem de hemoglobina (hemoglobinúria)** pode representar diagnóstico patológico quando a origem da hematúria for proveniente de lesão no trato urinário ou da hemólise intravascular. Frequentemente esse achado positivo em laboratório está relacionado com a presença de hematúria proveniente da menstruação não constituindo necessariamente uma alteração clínica.

3) Sedimentoscopia

A sedimentoscopia ou avaliação microscópica da urina é utilizada para avaliar pelo menos quatro componentes que frequentemente estão presentes em amostras de urina.

A presença de **células epiteliais** provenientes da descamação do trato urinário é um achado importante para verificar a qualidade e o tipo de amostra. Geralmente a urina do primeiro jato é repleta desse elemento o que pode dificultar a visualização de outras estruturas. Esse é um dos motivos para que o Sumário de urina seja geralmente executado com amostra do jato médio ou segundo jato urinário. As células epiteliais em condições de inflamação ou infecção podem estar aumentadas em virtude da descamação exacerbada.

O **presença de bactérias** em número aumentado no sedimento urinário pode refletir processo infeccioso caso haja desequilíbrio em relação a flora natural. Esse achado alterado (presença de moderadas ou numerosas bactérias) está relacionado com presença de nitrito positivo. Um achado da quantidade de bactérias dentro do valor normal (raras) não exclui a possibilidade de infecção porque depende da resposta imune do hospedeiro e também da capacidade de infecção da cepa bacteriana. Nesses casos a avaliação do número de piócitos se mostra importante. Resultados alterados nesse item sugerem realização de cultura de urina com antibiograma para identificação da bactéria e quais antimicrobianos ideais para serem utilizados.

O **número de piócitos** (leucócitos encontrados na urina) é determinado quantitativamente. O achado de até três piócitos por campo de 400 vezes de aumento é reportado como raros piócitos. Entre quatro e 25 piócitos geralmente os laboratórios informam a quantidade expressa em número médio relativo por campo. Acima dos 25 piócitos por campo normalmente o resultado é reportado como numerosos. A literatura não traz um consenso sobre ponto de corte para esse achado, porém o resultados acima de oito piócitos por campo na prática vêm demonstrando ser indicativo de possível infecção urinária.

A quantificação do **número de hemácias** por campo de 400 vezes de aumento segue a mesma padronização que a adotada para o número de piócitos. Como apresentado no exame químico da urina, a dosagem de hemoglobinúria com avaliação na sedimentoscopia do número de hemácias devem ser avaliados em conjunto. Verificar a presença de hemoglobinúria sem hematúria pode significar hemólise de hemácias no trato urinário ou hemólise intravascular. O achado de hemoglobinúria com

hematúria precisa ser avaliado para descobrir se a origem é renal, no trato urinário inferior ou proveniente de contaminação da menstruação.

Além desses quatro elementos figurados, a sedimentoscopia permite a verificação de outras estruturas e células tais como:

- a) **presença de cilindros** que representam conglomerados de moléculas de albumina sugerindo presença de proteinúria (determinada nos exame químico da urina). Quando esses cilindros estão ligados a leucócitos, é denominado de cilindro leucocitário e é um achado patognomônico, por exemplo, da pielonefrite. O achado de cilindro hemático pode estar associado a lesão renal e é característica da glomerulonefrite e síndrome nefrótica;
- b) **presença de leveduras** encontrada na infecção urinária causada por fungos;
- c) **presença de *Trichomonas*** tendo como protozoário mais frequente causador de infecção do trato urinário a *Trichomonas vaginalis*;
- d) o achado de cristais urinários é importante e podem ter relação com a possibilidade de litíase renal e para tanto merecem destaque a **presença de cristais de oxalato** de cálcio e de **ácido úrico**;
- e) o achado de **filamentos de muco** apesar de não ter relação direta com diagnóstico patológico é encontrado frequentemente aumentado nos processos inflamatórios e infecciosos como resposta do organismo aos agentes agressores.

7.2 Creatinina e taxa de filtração glomerular (TGF)

A creatinina é um produto metabólico da fosforilação da creatina-fosfato no músculo. Sua produção é constante tendo seus níveis plasmáticos estáveis ao longo do dia. A sua excreção urinária se dá por dois mecanismos, filtração glomerular e secreção tubular, portanto a taxa de filtração glomerular (TGF) da creatinina é superestimada se comparada a TGF real (RAVEL, 2002).

A importância clínica da dosagem da creatinina no diagnóstico de doença renal permitiu nos últimos anos o monitoramento mais preciso da progressão da doença. O desenvolvimento de fórmulas para a estimativa da TFG e o estadiamento da doença com base na creatinina sérica reiteram a importância deste biomarcador (LEVEY *et al.*, 2007).

A TGF calculada pela creatinina apresenta mais vantagem se comparada a TGF calculada pela ureia devido a produção diária ser mais constante. A TGF geralmente

diminui com a idade. Uma informação que precisa ser levada em consideração ao interpretar o uso da creatinina como marcador de função renal é a quantidade de massa muscular que os indivíduos apresentam. Esse percentual pode afetar diretamente os níveis de creatinina, assim, indivíduos com menor percentual de tecido muscular apresentam níveis séricos de creatinina também diminuídos (DALTON, 2011).

Valores séricos aumentados desse biomarcador estão relacionados com a diminuição da função renal como os encontrados em portadores de insuficiência renal crônica. Valores diminuídos apontam para taxas de filtração glomerular elevadas como ocorre em processos inflamatórios ou infecciosos agudos.

Em estudo realizado no Japão por Naruishi *et al.* (2016), com o objetivo de avaliar a relação entre condição periodontal e disfunção renal em pacientes que apresentavam insuficiência renal crônica com ou sem diabetes mellitus, os autores encontraram correlação negativa entre a TGF e o número de dentes perdidos.

Em estudo realizado por Caúla *et al.* (2015) para avaliar a relação entre periodontite crônica grave e os níveis séricos de creatinina os autores observaram que os participantes com periodontite apresentaram média dos níveis de creatinina inferior aos não portadores e concluem que houve correlações significativas entre os parâmetros periodontais e os níveis séricos de creatinina.

Rapone *et al.* (2019), em estudo de intervenção avaliando parâmetros do estado inflamatório periodontal buscaram associar concentrações séricas de albumina, creatinina e proteína C reativa em pacientes submetidos a hemodiálise. Após tratamento periodontal observaram que a intervenção esteve correlacionada com alguns parâmetros clínicos e laboratoriais mas não encontraram associação significativa com a dosagem de creatinina. Gharbi *et al.* (2019) também não observaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de creatinina e ureia entre o grupo experimental e controle durante a realização do estudo.

7.3 Ácido Úrico

O ácido úrico é produzido no fígado a partir da degradação de compostos de purina de origem nutricional e também por síntese endógena (WILLIAMSON; SNYDER, 2016). Esse biomarcador é frequentemente utilizado como parâmetro relacionado ao metabolismo geral mas sua utilização nessa revisão foi enfatizada com alterações

renais especialmente no diagnóstico de litíase, já que alguns indivíduos desenvolvem cálculos renais de ácido úrico. A avaliação desse biomarcador é frequente no monitoramento de indivíduos com dores articulares como acontece na crise de gota em virtude da cristalização desse composto nas articulações (MARION *et al.*, 2011).

O ácido úrico pode ser considerado como uma molécula com efeito antioxidante (LOBO *et al.*, 2010) envolvida portanto no estresse oxidativo, desta forma, elevações sanguíneas nesse biomarcador tem relação com risco cardiovascular e com síndrome metabólica (MARION *et al.*, 2011). Nery *et al.* (2015), em artigo de revisão descrevem sobre o papel do ácido úrico como potencial regulador de reparação tecidual.

Quando os níveis plasmáticos de ácido úrico permanecem elevados devido ao bloqueio no metabolismo hepático pode haver precipitação de sais de urato dentro do líquido sinovial das articulações temporomandibular e no tecido periodontal (LÓPEZ *et al.*, 2012). Byun *et al.* (2020) aponta que a hiperuricemia está implicada no desenvolvimento da periodontite.

No estudo de Gharbi *et al.* (2019) houve aumento significativo na concentração sérica de ácido úrico em pacientes com periodontite quando comparado com os níveis desse biomarcador no grupo controle após tratamento periodontal. Segundo esses autores esses resultados corroboram com aqueles encontrados por Banu *et al.* (2015) considerando que o ácido úrico poderia ser usado como um mediador de inflamação facilmente detectável na presença de periodontite.

Byun *et al.* (2020), investigando a associação entre periodontite e hiperuricemia em uma coorte prospectiva com 173.209 coreanos, demonstraram que a hiperuricemia estava associada à periodontite. Esses achados podem gerar a hipótese de que níveis elevados de ácido úrico podem ter efeito positivo sobre o desenvolvimento e complicações da periodontite.

7.4 Microalbuminúria

No período inicial e latente da doença renal podem ocorrer lesões glomerulares que podem elevar a excreção de albumina porém em quantidades ainda muito pequenas para serem detectadas por métodos como o da dosagem de proteinúria de 24 horas ou através das tiras reagentes utilizadas no Sumário de urina (RAVEL, 2002).

A taxa de excreção urinária de albumina é usada para avaliar alterações relacionadas com lesão renal. Pelo menos um terço desses resultados alterados é secundário à hipertensão ou diabetes (JACOBS JUNIOR; CROW, 2007).

Diferente de outros biomarcadores renais, a microalbumina urinária não é um marcador somente de inflamação, mas um marcador que reflete a presença da micro lesões. Resultado elevado desse biomarcador urinário tem sido detectado quase sempre em associação com a inflamação sistêmica derivada da lesão vascular. Esse biomarcador é considerado como prova de risco para a doença cardiovascular e aparece precedendo o desenvolvimento da insuficiência renal especialmente em pacientes com hipertensão, diabetes e síndrome metabólica (WU; WU, 2006). A microalbuminúria constitui excelente biomarcador precoce para diagnóstico de lesão renal (GERSTEIN *et al.*, 2001).

Segundo Shultis *et al.* (2007), tanto a albuminúria quanto a periodontite parecem estar relacionadas à inflamação sistêmica, mas carece ainda de evidências para avaliar essa associação. Han *et al.* (2015) relatam, em estudo transversal realizado, que resultados relacionavam o pior quadro de periodontite com o aumento na dosagem de albuminúria mesmo após os ajustes para potenciais confundidores. Em uma análise de subgrupo, a prevalência de periodontite foi significativamente maior nos pacientes com albuminúria elevada do que naqueles sem albuminúria em pacientes com menos de 65 anos.

Chambrone *et al.* (2013), em estudo revisão sistemática com metanálise, descrevem que a periodontite pode contribuir para diminuição da função renal por estar associada com distúrbios sistêmicos gerais, devido ao seu componente inflamatório, e também em virtude da presença de bactérias periodontais (e seus produtos) invadirem a corrente sanguínea e posteriormente alojar e danificar o epitélio renal. Esses autores relataram que indivíduos com periodontite apresentaram 1,65 vezes maior risco de doença renal crônica que os indivíduos sem periodontite. Em estudo transversal com 503 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 realizado por Yokoyama *et al.* (2018) foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a dosagem de albuminúria com os parâmetros clínicos periodontais.

8 Biomarcadores utilizados na avaliação cardíaca

Os biomarcadores cardíacos são úteis para identificar indivíduos com risco cardíaco aumentado. São aplicados no diagnóstico de alterações cardíacas em virtude da rapidez de execução e facilidade de interpretação dos resultados. Dosagens seriadas desses biomarcadores parecem aumentar o poder prognóstico e devem ser utilizadas nas suspeitas de injúrias cardíacas (EXPERT GROUP ON BIOMARKERS, 2014).

Quando as células miocárdicas são danificadas suas membranas celulares perdem a integridade e as proteínas citoplasmáticas se difundem no interstício e vão para vasos linfáticos e capilares para em seguida caírem na corrente sanguínea (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2015).

A cinética dos biomarcadores cardíacos depende de alguns fatores, tais como: compartimento intracelular na qual essas proteínas se localizam, tamanho das moléculas, fluxo local (linfático e sanguíneo) e taxa de depuração do marcador (MORROW *et al.*, 2007).

Presença de alterações no leucograma com leucocitose e neutrofilia além do aumento da VHS constituem provas inespecíficas mas que podem auxiliar no diagnóstico das injúrias cardíacas. A AST/TGO também constitui biomarcador que está elevado especialmente no infarto agudo do miocárdio (IAM) em 90,0% a 95,0% dos casos, elevando cerca de oito horas após início do IAM atingindo pico em torno de 24 a 48 horas e retornam a valores normais em três a oito dias. Esse marcador apesar de inespecífico pode corresponder a extensão do tamanho do infarto (RAVEL, 2002).

Carrizales-Sepúlveda *et al.* (2018) descrevem que a saúde bucal está associada ao desenvolvimento de doenças sistêmicas. Destacam como exemplo o risco de endocardite posterior a procedimentos odontológicos. Associações entre doença periodontal com presença de isquemia cardíaca, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e doença arterial periférica já foram descritas na literatura .

A atividade inflamatória proveniente da periodontite foi identificada como um dos principais responsáveis pelo processo aterogênico e disfunção endotelial que podem levar a doenças cardiovasculares (CAÚLA *et al.*, 2014). Existe um importante componente inflamatório na patogênese da aterosclerose que poderia ser ativado por doenças infecciosas crônicas, incluindo periodontite, segundo Rahmati *et al.* (2002). Demmer e Desvarieux (2006) relatam que a periodontite foi a doença mais comum

encontrada nos participantes da pesquisa desenvolvida por esses autores envolvendo doenças cardíacas.

Segundo Liljestrand *et al.* (2018), a periodontite é polimicrobiana e ocorre nos tecidos de suporte dentário representando risco para doença arterial coronariana. Um dos mecanismos fisiopatológicos propostos está relacionado com a resposta imune sistêmica contra a infecção periodontal relacionada com patógenos periodontais incorporando antígenos que poderiam compartilhar homologia com estruturas dos seres humanos gerando epítomos e autoanticorpos reativos induzindo consequentemente a disfunção endotelial, inflamação sistêmica e promovendo aterogenese.

A associação encontrada entre periodontite e aterosclerose, segundo López, Chamorro, Llancaqueo (2011), é explicada porque nas duas doenças inicialmente ocorre elevação de mediadores inflamatórios tanto no tecido gengival quanto na parede dos pequenos e grandes vasos sanguíneos. A plausibilidade biológica levantada por esses autores teria embasamento na série de eventos que ocorrem dentro dessa resposta inflamatória sistêmica incluindo a bacteremia associada a presença de doença aterosclerótica previamente instalada, essa hipótese seria comprovada, segundo os autores, já que foram encontradas bactérias causadoras de periodontite nas placas de ateroma de indivíduos.

A dosagem de enzimas como a Creatinoquinase total (CPK) e Desidrogenase Láctica (LDH) tradicionalmente sempre foram realizadas na avaliação de alterações cardíacas. No entanto, outros marcadores bioquímicos, constituintes proteicos da célula muscular e sem função enzimática, têm sido utilizados para esse propósito, denominados de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2015).

Os biomarcadores selecionados para avaliação das alterações cardíacas estão relacionadas com o processo inflamatório sistêmico provocado pela periodontite e com suas repercussões sistêmicas.

8.1 Lactato desidrogenase (LDH)

A enzima LDH pode apresentar valores elevados em 92,0% a 95,0% dos indivíduos que sofreram infarto. Essa enzima está elevada após 24 a 48 horas, portanto, representa um marcador mais tardio para presença de infarto. O diagnóstico realizado

por essa enzima é inespecífico e comparado com a aplicação da dosagem de AST/TGO, atingindo valor máximo entre 48 a 72 horas e diminui a valores normais por volta de 10 (dez) dias. Assim como a AST/TGO é encontrada em vários órgão e tecidos. A LDH por estar presente nos eritrócitos pode, em caso de hemólise nas amostras, elevar falsamente seus níveis. Portadores de próteses cardíacas e de anemias hemolíticas podem ter níveis mais elevados por conta da hemólise intravascular (RAVEL, 2002).

Estudo realizado por Zappacosta *et al.* (2007) avaliando os níveis salivares de biomarcadores encontrou aumento estatisticamente significativo na LDH no grupo de pacientes com periodontite.

8.2 Mioglobina

A mioglobina representa biomarcador específico de lesão muscular estando presente tanto no músculo esquelético quanto no músculo cardíaco. Eleva-se aproximadamente com três horas após o início do infarto atingindo valor máximo em cerca de nove horas e retorna a valores normais em 30 horas. A mioglobina é um marcador muito precoce de necrose miocárdica precedendo a liberação de CK-MB em duas a cinco horas. Por não ser um marcador cardíaco específico a sua principal vantagem parece ser na detecção de IAM nas primeiras horas de evolução e casos de reinfarto (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2015).

Em artigo de revisão sistemática e metanálise sobre a ocorrência de doença cardíaca coronária associada a periodontite, Bahekar *et al.* (2007) descrevem que o risco de doença arterial coronariana aumenta em 24,0% em pacientes com periodontite após ajustado com fatores de confundimento.

Em estudo realizado por Marfil-Álvarez *et al.* (2014) foram dosados os níveis séricos de Troponina I cardíaca e mioglobina, houve associação entre extensão da lesão cardíaca com a gravidade da periodontite mesmo após controle de fatores de confundimento sociodemográficos e clínicos.

8.3 Creatina fosfoquinase total (CPK) e a fração CK-MB

Essa enzima é encontrada no músculo cardíaco, músculo esquelético e no cérebro. Apresenta elevação em 90,0% a 93,0% dos indivíduos que sofreram infarto. O

comportamento cinético da CPK é muito parecido com a da AST/TGO porém apresenta maior especificidade pelo tecido muscular. A quantidade de tecido muscular nos indivíduos interfere na interpretação desses resultados, portanto, indivíduos com percentual mais baixo de massa muscular podem ter níveis não tão elevados dessa enzima (EXPERT GROUP ON BIOMARKERS, 2014).

A CPK total pode ser separada em três frações principais ou isoenzimas: 1) CK-BB encontrada principalmente no cérebro e pulmão; 2) CK-MM encontrada no músculo esquelético; e, 3) CK-MB que ocorre predominantemente no músculo cardíaco. A CK-MB começa a elevar três a seis horas após o início do infarto atingindo valores máximos entre 12 e 24 horas e se normaliza entre 24 a 48 horas (NEWBY *et al.*, 2012). A CK-MB representa um marcador muito utilizado na prática clínica embora tenha diversas limitações conhecidas. Apresenta como principal limitação a elevação após dano em outros tecidos não cardíacos representando casos falso-positivos especialmente quando há lesão em músculo liso e esquelético. Essa isoenzima ainda é empregada como marcadores precoces de lesão miocárdica, entretanto sua menor especificidade e a dificuldade técnica para reprodução dos resultados limitaram inicialmente sua utilização na rotina como biomarcador principal para IAM (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2015).

8.4 Troponina I

A troponina I é uma proteína reguladora no complexo de troponinas do músculo cardíaco e é responsável pelo processo de contração muscular. Essa isoforma é específica do músculo cardíaco (EXPERT GROUP ON BIOMARKERS, 2014). A troponina I é liberada na corrente sanguínea quando há lesão do músculo cardíaco (NORMAN *et al.*, 2007). Inicia sua elevação quatro a seis horas após o IAM atingindo valores máximos entre 12 e 24 horas e retorna aos valores normais em torno de 4 dias.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (2015), através das suas diretrizes descrevem os ensaios laboratoriais para dosagem de troponinas cardíacas comparados com a isoenzima CK-MB indicando que a troponina tem duas principais vantagens em relação à CK-MB, tais sejam: 1) maior especificidade para lesão miocárdica enquanto que a CK-MB é encontrada em tecidos não cardíacos, e 2) a dosagem de troponina

está aumentada mesmo em pequenas lesões miocárdicas, condição que não é detectável pelos ensaios utilizando a CK-MB.

Metanálise apresentada como consenso no Colégio Americano de Cardiologia sobre ensaios de primeira e segunda geração demonstraram que a Troponina I tem sensibilidade e especificidade clínica para o diagnóstico de IAM na ordem de 90,0% e 97,0%, respectivamente (NEWBY *et al.*, 2012).

Estudo realizado por Norman *et al.* (2007) comparou os níveis séricos de biomarcadores cardíacos em pacientes com câncer recebendo quimioterapia e com periodontite crônica, foram apresentados resultados que demonstraram associação entre periodontite crônica com níveis séricos aumentados, entre outros, com a LDH e troponinas I cardíacas.

Loo *et al.* (2012) comparando o nível de fatores inflamatórios e de biomarcadores cardíacos entre pacientes com periodontite crônica e pacientes com câncer evidenciaram a elevação de biomarcadores no grupo de pacientes com periodontite e sugerem que eles podem apresentar riscos potenciais no desenvolvimento de lesões cardíacas, nesse estudo além da LDH a troponina I também foi mensurada.

Ao avaliar os níveis dos biomarcadores cardíacos em pacientes fumantes e não fumantes com periodontite crônica comparando com indivíduos sem periodontite, Ameen *et al.* (2020) encontraram níveis dos biomarcadores cardíacos mais elevados, especialmente os níveis de AST/TGO no grupo de fumantes e portadores de periodontite comparado com o grupo de não fumantes. A troponina I, CPK e LDH apresentaram aumento mas não significativo em pacientes fumantes com periodontite em comparação com os não fumantes com periodontite. Ainda nesse estudo, quando comparado grupo considerado saudável, esses biomarcadores cardíacos apresentaram associação altamente significativa entre participantes com periodontite (fumantes e não fumantes). Esses autores concluem que biomarcadores cardíacos afetados pela presença de periodontite são agravados pela presença de tabagismo nos indivíduos analisados e que a periodontite pode exercer efeito bidirecional com as condições cardiovasculares.

Considerações

A correta interpretação clínica de exames laboratoriais é uma prática que deve ser desenvolvida por todos os profissionais da saúde que trabalham diretamente na

assistência e cuidado aos indivíduos. Estudantes da área de saúde devem ter a oportunidade de aproximar dessa área temática para que futuramente possam desenvolver e utilizar essas competências na sua prática profissional. Professores e pesquisadores na busca em ampliar o conhecimento devem capilarizar as informações sobre a utilização mais adequada sobre esses biomarcadores sistêmicos. O rol de exames ou biomarcadores laboratoriais é vasto mas a intenção desse estudo foi a de apresentar somente aqueles mais utilizados na rotina clínica e em pesquisa na área de saúde e suas subáreas odontologia com ênfase em periodontia.

Uma das limitações dessa revisão, considerando os aspectos metodológicos adotados, é a impossibilidade em esgotar todas as referências já publicadas sobre o tema proposto mas dentro dos critérios de elegibilidade adotados buscar as informações pertinentes. Outra limitação desta revisão é a dificuldade em apresentar critérios padronizados em relação aos métodos adotados tanto para mensuração quanto para avaliação da qualidade dos testes (sensibilidade, especificidade, valor preditivo), definição de pontos de corte ou valores de referência considerando que existe diversidade de processos e metodologias para esses marcadores.

Durante o desenvolvimento dessa revisão notou-se que existe considerável produção de referências que utilizavam os biomarcadores na área específica da odontologia e em periodontia, porém essas publicações estavam mais relacionados a busca de evidências científicas em associar os biomarcadores com os temas em estudo. A interpretação clínica desses biomarcadores e de exames laboratoriais ainda carecem de mais divulgação de conhecimento.

Solicitar e interpretar corretamente biomarcadores laboratoriais na tentativa de melhor entender a condição sistêmica dos indivíduos assistidos torna-se importante porque fica evidente a associação com efeito bidirecional entre os diversos agravos da saúde que repercutem na condição bucal. A melhoria da condição bucal está diretamente relacionada com melhoria da saúde sistêmica. Avaliar e tratar de forma segmentada os indivíduos e não visualizar o organismo como um todo pode conduzir ao tratamento meramente parcial e não sobre a causa.

Por fim, essa proposta teve como finalidade oportunizar para estudantes, profissionais, professores e pesquisadores da área de saúde e em especial os dentistas, material de consulta para que seja utilizado nos mais diversos campos de atuação.

Referências (Normas ABNT)

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Classification and diagnosis of diabetes.** *Diabetes Care*, v. 40, s. 1, p. S11-S24, 2017. DOI: 10.2337/dc17-S005.

AHMED, Y. F. *et al.* Erythrocyte sedimentation rate during steady state, painful crisis and infection in children with sickle cell disease. *Saudi Med J*, v. 21, n. 5, p. 461-463 2000.

ALEGRE, S. M.; CARVALHO, O. M. F. Como diagnosticar e tratar anemias, *RBM*; v. 66, n. 8, p. 229-37, 2009.

AL-ISA, M. *et al.* Effect of non-surgical periodontal therapy on the fibrinogen levels in chronic periodontitis patients. *Saudi Dent J*, v. 31, n. 2, p. 188-193, 2019. DOI: 10.1016/j.sdentj.2018.12.001.

AMARAL, C. O. *et al.* Bases para Interpretação de Exames Laboratoriais na Prática Odontológica. *UNOPAR Científica. Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 16, n. 3, p. 229-237, 2014. DOI: <https://doi.org/10.17921/2447-8938.2014v16n3p%25p>

AMARASENA, N. *et al.* Association between serum calcium and periodontal disease progression in non-institutionalized elderly, *Gerodontology*, v. 25, p. 245-250, 2008. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2007.00211.x.

AMEEN, M, *et al.* Evaluation of cardiac biomarkers in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *Int J Health Sci (Qassim)*, v. 14, n. 3, p. 26-32, 2020.

ANDRIANKAJA, O. M. *et al.* Insulin resistance predicts the risk of gingival/periodontal inflammation. *J Periodontol*, v. 89, n. 5, p. 549-557, 2018. DOI: 10.1002/JPER.17-0384.

ANOOP, K. *et al.* Prevalence and severity of periodontal disease in type 2 diabetes mellitus of Bareilly region (India). *Int J Med Sci Public Health*, v. 2, n. 1, p. 77-83 2013. DOI: 10.4103/0972-124X.107470.

ANUMOLU, V. N.; SRIKANTH, A.; PAIDI, K. Evaluation of the relation between anemia and periodontitis by estimation of blood parameters: A cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol*, v. 20, n. 3, p. 265-272, 2016. DOI: 10.4103/0972-124X.176392.

ARIYAMUTHU, V. K.; NOLPH, K. D.; RINGDAHL, B. E. Periodontal disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a review. *Cardiorenal Med*, v. 3, n. 1, p. 71-78, 2013. DOI: 10.1159/000350046.

BAHEKAR, A.A., *et al.* The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J*, v. 154, p. 830–837, 2007. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.06.037.

BAJKIN B.V., *et al.* Risk factors for bleeding after oral surgery in patients who continued using oral anticoagulant therapy. **J Am Dent Assoc**; v.146, n. 6, p. 375-81, 2015. DOI: 10.1016/j.adaj.2015.01.017.

BANSAL, T. *et al.* C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review. **J Clin Diagn Res**, v. 8, n. 7, p. ZE21-ZE24, 2014. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8355.4646.

BANU, S. *et al.* Correlation of Toll-like receptor 4, interleukin-18, transaminases, and uric acid in patients with chronic periodontitis and healthy adults. **J Periodontol.**, v. 86, n. 3, p. 431-9, 2015. DOI: 10.1902/jop.2014.140414.

BASTOS, C. B. **Interpretação clínica do hemograma (Parte I): série vermelha.** Goiania, 17 maio 2006. Educação & Medicina. Disponível em: <http://educacaoemedicina.blogspot.com/2006/05/interpretao-clnica-do-hemograma-parte.html>. Acesso em: 25 jun. 2020.

BECKER, A.K. Interpretação da CBC. **J Chileno Ped**; v. 72, n. 5, 2001.

BERTRAM, M.Y.; VOS, T. Quantifying the duration of prediabetes. **Aust N Z J Public Health**, v. 34, p. 311-314, 2010. DOI: 10.1111/j.1753-6405.2010.00532.x.

BEZERRA, B. B.; SALLUM, E. A.; SALLUM, A. W. Obesity and periodontal disease: why suggest such relationship? An overview. **Braz. j. oral sci**, v. 6, n. 23, p. 1420-1422, Oct.-Dec. 2007. Disponível em: <https://www.fop.unicamp.br/bjos-new/index.php/bjos/article/view/907/760>. Acesso em: 01 abr. 2020

BLACK, S.; KUSHNER, I.; SAMOLS, D. C-reactive Protein. **J Biol Chem**, v. 279, p. 48487–90, 2004. DOI: 10.1074/jbc.R400025200.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde. Súmula Normativa nº 11, que aborda sobre a solicitação dos exames laboratoriais/complementares previstos para dentistas. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF: Ministério da Saúde, 20 ago.2007a. Disponível em: http://www.ans.gov.br/texto_lei_pdf.php?id=1213. Acesso em: 02 jul. 2020.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Projeto SB Brasil 2003**: condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003 resultados principais, Ministério da Saúde, Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2004.

BRAY, C. *et al.* Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. **WMJ**, v. 115, n. 6, p. 317-321, 2016.

BYUN, S.H., *et al.* Analyzing the Association between Hyperuricemia and Periodontitis: A Cross-Sectional Study Using KoGES HEXA Data. **Int J Environ Res Public Health**, v. 17, n. 13, p. 4777, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17134777.

CAMPANA, G. A.; OPLUSTIL, C. P.; FARO, L. B. Tendências em medicina laboratorial. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, v. 47, n. 4, p. 399-408, Aug, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000400003>.

CAMPOS, C.C., *et al.* **Manual prático para o atendimento odontológico dos pacientes com necessidades especiais**. 2. ed. Goiânia: FOUG; 2009. Disponível em: https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/133/o/Manual_corrigido-.pdf. Acesso em: 04 jun. 2020.

CARRIZALES-SEPÚLVEDA, E. F. *et al.* Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. **Heart Lung Circ**, v. 27, n. 11, p. 1327-1334, 2018. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.05.102.

CARVALHO, R. W. F. *et al.* O paciente cirúrgico. Parte II. **Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac**, v. 11, n. 1, p. 9-12, 2011. Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/rctbmf/v11n1/a07v11n1.pdf>. Acesso em: 04 mar. 2020.

CAÚLA, A. L. *et al.* The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. **J Clin Periodontol**, v. 41, p. 875–882, 2014. DOI: 10.1111/jcpe.12290.

CAÚLA, A. L., *et al.* Serum creatinine and alkaline phosphatase levels are associated with severe chronic periodontitis. **J Periodontal Res**, v. 50, n. 6, p. 793-797, 2015. DOI: 10.1111/jre.12266.

CHAMBRONE L, F., *et al.* Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. **J Clin Periodontol**, v. 40, n. 5, p. 443-456, 2013. DOI: 10.1111/jcpe.12067.

CHANDAK, L.G. *et al.* Correlation of periodontitis with mandibular radiomorphometric indices, serum calcium and serum estradiol in postmenopausal women: A case-control study. **Indian J Dent Res**, v. 28, n. 4, p. 388-394, 2017. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_532_16.

CHANDY, S. *et al.* Evaluation of C-Reactive Protein and Fibrinogen in Patients with Chronic and Aggressive Periodontitis: A Clinico-Biochemical Study. **J Clin Diagn Res**, v. 11, n. 3, p. ZC41-ZC45, 2017. DOI:10.7860/JCDR/2017/23100.9552.

CHAPPLE, I. L.; MILWARD, M. R.; DIETRICH, T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. **J Nutr**, v. 137, n. 3, p. 657-664, 2007. DOI: 10.1093/jn/137.3.657

CHEN, L. *et al.* Association of Periodontal Parameters With Metabolic Level and Systemic Inflammatory Markers in Patients With Type 2 Diabetes. **J Periodontol**, v. 81, n. 3, p. 364-71, 2010. DOI: 10.1902/jop.2009.090544.

CHOLEWA, M.; MADZIARSKA, K.; RADWAN-OCZKO, M. The association between periodontal conditions, inflammation, nutritional status and calcium-phosphate metabolism disorders in hemodialysis patients. **J. Appl. Oral Sci.**, Bauru, v. 26, e20170495, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0495>

CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA. Cirurgiões-Dentistas já têm autonomia para solicitar exames laboratoriais e de imagem. **Notícias** 04 de julho de 2011. Disponível em <http://website.cfo.org.br/cirurgioes-dentistas-ja-tem-autonomia-para-solicitar-exames-laboratoriais-e-de-imagem/>. Acesso em: 04 jul. 2020.

CUTLER, C. W. *et al.* Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? **J Periodontol**, v. 70, p. 1429-34, 1999. DOI: 10.1902/jop.1999.70.12.1429.

DALTON, R. N. Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 1, p. 08-11, Feb, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000100001>.

DANTAS, A. K.; DEBONI, M, C. Z.; PIRATININGA, J. L. Cirurgias odontológicas em usuários de anticoagulantes orais. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 31, n. 5, p. 337-40, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000071>.

DELIMA, A. J, *et al.* Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 28, p. 233–40, 2001. DOI: 10.1034/j.1600-051x.2001.028003233.x.

DEMMER, R. T.; DESVARIEUX, M. Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter. **J Am Dent Assoc**, v. 137, p. 14S-38S, 2006. Disponível em: <https://jada.ada.org/action/showPdf?pii=S0002-8177%2814%2962727-6>. Acesso em: 04 abr. 2020.

DEMMER, R. T. *et al.* The subgingival microbiome, systemic inflammation and insulin resistance: The Oral Infections, Glucose Intolerance and Insulin Resistance Study. **J Clin Periodontol**, v. 44, n. 3, p. 255-265, 2017. DOI: 10.1111/jcpe.12664.

DIETRICH, T. *et al.* Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. **Am J Clin Nutr**, v. 80, p. 108–13, 2004. DOI: 10.1093/ajcn/80.1.108. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2007.01141.x

DU, L.; FENG, R.; GE, S. PTH/SDF-1 α cotherapy promotes proliferation, migration and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells. **Cell Prolif**, v. 49, n. 5, p. 599-608, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/cpr.12286>.

DUVINA, M. *et al.* Biochemical markers as predictors of bone remodelling in dental disorders: a narrative description of literature. **Clin Cases Miner Bone Metab**, v. 9, n. 2, p. 100-106, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3476527/>. Acesso em: 08 jun. 2020.

ELIAS R.; CHRISTOFARO, M.; HID, F. B. **Atendimento odontológico ao paciente portador de doença de Von Willebrand**, CISPRe. 04 abr. 2004. Disponível em: http://www.cispre.com.br/acervo_detalhes.asp?Id=26. Acesso em: 05 maio 2020.

ENGBRETSON, S. P. *et al.* The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 310, n. 23, p. 2523-2532, 2013. DOI: 10.1001/jama.2013.282431.

EXPERT GROUP ON BIOMARKERS. Biomarkers in cardiology-part 1-in heart failure and specific cardiomyopathies. **Arq Bras Cardiol**, v. 103, n. 6, p. 451-459, 2014.

FAILACE, R. **Hemograma**: manual de interpretação. 6. ed., Porto Alegre: Artmed, 2015.

FALUDI, A.A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose 2017 **Arq Bras Cardiol**, v. 109, n. 2, s. 1, p. 1-76, 2017.

FEINGOLD, K. R. *et al.* The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. In: Endotext. South Dartmouth (MA): **MDText.com, Inc.**; v. 8, Jan, 2019.

FENTOGLU, O., *et al.* Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. **J Periodontol**, v. 80, p. 267–73, 2009. DOI: 10.1902/jop.2009.080104.

FERNANDES, K. S. **Manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia**. 2010. Dissertação (Mestrado em Odontologia). Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

FRANCISCO, G.; HERNÁNDEZ, C.; SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. **Clin Chim Acta**, v. 369, p. 1-16, 2006. DOI: 10.1016/j.cca.2005.12.027.

FURUTA, M. *et al.* Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. **Acta Odontol Scand**, v. 68, p. 27–33, 2010. DOI: 10.3109/00016350903291913.

GANI, D.K. *et al.* Evaluation of C-reactive protein and interleukin-6 in the peripheral blood of patients with chronic periodontitis. **J Ind Soc Periodontol**, v. 13, n. 2, p. 69-74, 2009. DOI: 10.4103/0972-124X.55840.

GELONEZE, B. *et al.* HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 2, p. 281-287, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000200020>.

GHARBI, A., *et al.* Biochemical parameters and oxidative stress markers in Tunisian patients with periodontal disease. **BMC Oral Health**, v. 19, n. 1, p. 225, 2019. DOI: 10.1186/s12903-019-0912-4.

GERSTEIN, H.C. *et al.* Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. **JAMA**, v. 286, p. 421–426, 2001. DOI: 10.1001/jama.286.4.421.

GIBERT, P. *et al.* Alkaline phosphatase isozyme activity in serum from patients with chronic periodontitis. **Journal of periodontal research**, v. 38, n. 4, p. 362-65, 2003. DOI: 10.1034/j.1600-0765.2003.00388.x.

GINER J.D. *et al.* Atualize cirurgia oral em pacientes anticoagulados. **Ver Esp Oral Surg Maxillofac**, v. 25, n. 5, 2003.

GOMES FILHO, I.S. *et al.* Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. **J Periodontol**, v. 82, p. 969–78, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100511>

GREER, J. P. *et al.* **Wintrobe's Clinical Hematology**. 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health, 2014.

GROTTO, H. Z. W. O hemograma: importância para a interpretação da biópsia. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 31, n. 3, p. 78-82, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000045>.

HAN, K. *et al.* Association of Periodontitis With Urinary Albumin Excretion in Korean Adults With Diabetes: The 2012 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 42, p. e1839, 2015. DOI: 10.1097/MD.0000000000001839.

HANNON, T. S. *et al.* Use of markers of dyslipidemia to identify overweight youth with insulin resistance. **Pediatr Diabetes**, v. 7, p. 260-6, 2006. DOU: 10.1111/j.1399-5448.2006.00199.x.

HEGDE, S *et al.* Obesity and its association with chronic periodontitis: A cross-sectional study. **J Educ Health Promot**, v. 8, p. 222, 2019. DOU: 10.4103/jehp.jehp4019.

HELENIUS-HIETALA, J. *et al.* Periodontitis is associated with incident chronic liver disease-A population-based cohort study. **Liver Int**, v. 39, n. 3, p. 583-591, 2019. DOU: 10.1111/liv.13985.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. **Fundamentos de Hematologia**. [s.l.]: Artmed, 6. ed., 2013.

HOLICK, M. F. *et al.* Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, p. 3215-24, 2005. DOU: 10.1210/jc.2004-2364.

HUTTER, J. W., *et al.* Lower numbers of erythrocytes and lower levels of hemoglobin in periodontitis patients compared to control subjects. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 28, n. 10, p. 930–936, 2001. DOU: 10.1034/j.1600-051x.2001.028010930.x.

JACOBS JUNIOR, D.R.; CROW, R.S. Subclinical Cardiovascular Disease Markers Applicable to Studies of Oral Health Multiethnic Study of Atherosclerosis. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** v. 1098, p. 269–287, 2007. DOI: 10.1196/annals.1384.029.

JILKA, R. L. *et al.* Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. **J Clin Invest**, v. 104, p. 439–446, 1999. DOI: 10.1172/JCI6610.

JOSEPH, R. *et al.* Low levels of serum Vitamin D in chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus: A hospital-based cross-sectional clinical study. **J Indian Soc Periodontol**, v. 19, n. 5 p. 501-6, 2015. DOI: 10.4103/0972-124X.167162.

JOSHIPURA, K.J. *et al.* Longitudinal association between periodontitis and development of diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 141, p. 284-293, 2018. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.04.028.

KAPELLAS, K. *et al.* Periodontal therapy and glycaemic control among individuals with type 2 diabetes: reflections from the PerioCardio study. **Int J Dent Hygiene**, v. 15, n. 4, p. 42-5, 2017. DOI: 10.1111/idh.12234.

KATZ, J. *et al.* Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels. **J. Periodontol**, n. 73, p. 494-500, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.5.494>.

KHOCHT, A *et al.* Neutrophil function and periodontitis in alcohol-dependent males without medical disorders. **J Int Acad Periodontol**, v. 15, n. 3, p. 68-74, 2013.

KIRAN, M. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. **J Clin Periodontol**, v. 32, p. 266-272, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00658.x>.

KOCHER, T, *et al.* Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. **Periodontol 2000**, v. 78, n. 1, p. 59-97, 2018. DOI:10.1111/prd.12235.

KONG, X. *et al.* Mineral and bone disorder in Chinese dialysis patients: a multicenter study. **BMC Nephrol** v. 21, n. 13, p. 116, 2012. DOI: 10.1186/1471-2369-13-116.

KRUSE-LOESLER, B.; KELKER, M.; KLEINHEINZ, J. Comparison of laboratory and immediate diagnosis of coagulation for patients under oral anticoagulation therapy before dental surgery. **Head & Face Medicine**, v. 29, p. 1-12, 2005. DOI: 10.1186/1746-160X-1-12.

KSHIRSAGAR, A. V., *et al.* Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 45, p. 650–657, 2005. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.12.009.

KUMAR, B. P. *et al.* Association of chronic periodontitis with white blood cell and platelet count - A Case Control Study. **J Clin Exp Dent**, v. 6, n. 3, p. 214-217, 2014. DOI: 10.4317/jced.51292.

LEITE, S. A. M. *et al.* The effect of nonsurgical periodontal therapy on hepcidin and on inflammatory and iron marker levels. **Braz. Oral Res**, v. 9, p. 33-55 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0055>.

LEVEY, A. S. *et al.* Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. **Clin Chem**, v. 53, p. 766-72, 2007. DOI: 10.1373/clinchem.2006.077180.

LICHTMAN, M.A.; WILLIAMS, W.J. **Manual de hematologia de Williams**. 6. ed Porto Alegre: Artmed, 2005.

LILJESTRAND, J. M. *et al.* Immunologic burden links periodontitis to acute coronary syndrome. **Atherosclerosis**, v. 268, p. 177-184, 2018. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.007.

LINDEN, G. J. *et al.* Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 35, p. 741-747, 2008. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01288.x.

LIU, K. *et al.* Elevated plasma calcifediol is associated with aggressive periodontitis. **J Periodontol**, v. 80, p. 1114–20, 2009. DOI: 10.1902/jop.2009.080675.

LOBÃO, W. J. M. *et al.* Relationship between periodontal outcomes and serum biomarkers changes after non-surgical periodontal therapy. **An Acad Bras Cienc**, v. 91, n. 2, p. e20170652, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920170652>.

LOBO, V. *et al.* Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health. **Pharmacogn Rev**, v. 4, n. 8, p. 118–126, 2010. DOI: 10.4103/0973-7847.70902.

LOO, W.Y., *et al.* Comparing serum levels of cardiac biomarkers in cancer patients receiving chemotherapy and subjects with chronic periodontitis. **J Transl Med**, v.10, s. 1, p. 5, 2012. DOI: 10.1186/1479-5876-10-S1-S5.

LÓPEZ, N. J., *et al.* Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: A controlled clinical trial. **J Periodontol**, v. 83, p. 267–78, 2012. DOI: 10.1902/jop.2011.110227.

LÓPEZ, N. J.; CHAMORRO, A.; LLANCAQUEO, M. Atherosclerosis en sujetos con periodontitis. **Revista Medica de Chile**, v. 139, n. 6, p. 717-724, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000600004>.

LORENZI, T.F. **Atlas de Hematologia**: Clínica Hematológica Ilustrada. São Paulo: Guanabara, 2006.

LOSSDÖRFER, S.; GÖTZ, W.; JÄGER, A. Parathyroid hormone modifies human periodontal ligament cell proliferation and survival in vitro. **J Periodontal Res**, v. 41, p. 519–526, 2006. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2006.00899.x.

MABOUDI, A. *et al.* Relation between Periodontitis and Prediabetic Condition. **J Dent (Shiraz)**, v. 20, n. 2, p. 83-89, 2019. DOI:10.30476/DENTJODS.2019.44928

MAGALHÃES, S. M. M. Síndromes mielodisplásticas: diagnóstico de exclusão. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 28, n. 3, p. 175-77, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842006000300004>.

MARFIL-ÁLVAREZ, R. *et al.* Acute myocardial infarct size is related to periodontitis extent and severity. **J Dent Res**, v. 93, n. 10, p. 993-998, 2014. DOI: 10.1177/0022034514548223.

MANN, V.S. *et al.* Estimation and Comparison of Erythrocyte and Hemoglobin Levels in Subjects with Healthy Periodontium and Chronic Periodontitis **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, v. 17, n. 1, p. e3761, 2017. DOI:<http://dx.doi.org/10.4034/PBOCI.2017.171.41>.

MARION, M. *et al.* Ácido úrico como fator de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. **Rev. Bras. Farm.** V. 92, n. 1, p. 3-8, 2011. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2011-92-1-1.pdf>. Acesso em: 21 maio 2020.

MARTINS, M. V. *et al.* Associação entre razão Triglicerídeos e HDL-colesterol e fatores de risco cardiovascular em idosos atendidos na estratégia saúde da família de Viçosa, MG. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, v. 20, n. 2, p. 236-243, 2017. <https://doi.org/10.1590/1981-22562017020.160059>.

MATTHEWS, D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985. DOI: 10.1007/BF00280883.

MCLAUGHLIN, T. *et al.* Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? **Am J Cardiol**, v. 96, p. 399-404, 2005. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.03.085.

MCLAUGHLIN, T. *et al.* Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. **Ann Intern Med**, v. 139, p. 802-9, 2003. DOI: 10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00007.

MEALEY, B. L.; ROSE, L. F. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. Current opinion in endocrinology. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v. 5, n. 2, p. 135-41, 2008. DOI: 10.1097/MED.0b013e3282f824b7.

MORITA, T. *et al.* Serum γ -glutamyltransferase level is associated with periodontal disease independent of drinking habits in Japanese adults. **Med Sci Monit.**; v. 20, p. 2109-2116, 2014. DOI: 10.12659/MSM.891204.

MORROW, D. A. *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. **Clin Chem**, v. 53, n. 4, p. 552-74, 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182882.

MUSALIAH, S. V. V. S. *et al.*, Evaluation of nonsurgical periodontal therapy in chronic periodontitis patients with anemia by estimating hematological parameters and high-sensitivity C-reactive protein levels. **J Pharm Bioallied Sci**, v. 6, s. 1, p. S64-S69, 2014. DOI: 10.4103/0975-7406.137390.

NAKAMURA, M.; SLOTS, J. Salivary enzymes. Origin and relationship to periodontal disease. **J Periodontal Res**, v. 18, n. 6, p. 559-569, 1983. DOI: 10.1111/j.1600-0765.1983.tb00393.x.

NARUISHI, K. *et al.* Association between periodontal condition and kidney dysfunction in Japanese adults: A cross-sectional study. **Clin Exp Dent Res**, v. 2, n. 3, p. 200-207, 2016. DOI: 10.1002/cre2.39.

NAZIR, M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. **International Journal of Health Sciences**, v. 1, n. 2, p. 72-80, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426403/>. Acesso em: 03 jun. 2020.

NERY, R. A. *et al.* Ácido úrico e reparação tecidual. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 28, n. 4, p. 290-292, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0102-6720201500040018>.

NETTO, A. P. *et al.* Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, v. 45, n. 1, p. 31-48, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442009000100007>.

NEWBY, L. K. *et al.* ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. **J Am Coll Cardiol**, v. 60, n. 23, p. 2427-63, 2012. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.969.

NILSSON, M.; KOPP, S. Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis. **J Periodontol**, v. 79, p. 1689-96, 2008. DOI: 10.1902/jop.2008.070599.

NORDESTGAARD, B. G. *et al.* European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as cardiovascular risk factor: current status. **Eur Heart J**, v. 31, n. 23, p. 2844-53, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>.

NORMAN, C. *et al.* Modulation of the rate of cardiac muscle contraction by troponin C constructs with various calcium binding affinities. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, n. 4, p. H2580-7, 2007. DOI: 10.1152/ajpheart.00039.2007.

OLIVEIRA, M. T. G. *et al.* Association between Periodontitis and Hyperglycemia. **Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 66, n. 3, p. 199-204, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-863720180003000013217>.

ORTEGA, D. R.; DELGADO, M. E. G.; GONZÁLEZ, O. J. C. El laboratorio clínico en odontología. The clinical laboratory in dentistry. **Revista ADM**, v. 76, n. 1, p. 20-25, 2019. Disponível em:

<https://www.odontologos.mx/publicaciones/publicaciones/El%20laboratorio%20clinico%20en%20odontologia.pdf>. Acesso em 12 dez. 2020.

PABOLU, C.M. *et al.* Evaluation of the effect of one stage versus two stage full mouth disinfection on C-reactive protein and leucocyte count in patients with chronic periodontitis. **J Indian Soc Periodontol**, v. 17, n. 4, p. 466-471, 2013. DOI: 10.4103/0972-124X.118318.

PALANIAPPAN, L. P. *et al.* Lipoprotein abnormalities are associated with insulin resistance in South Asian Indian women. **Metabolism**, v. 56, p. 899-904, 2007. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.01.020.

PANICHI, V. *et al.* The link of biocompatibility to cytokine production. **Kidney Int**, v. 58, p. S96–103, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.07612.x>.

PASSOJA, A., *et al.* Serum interleukin-6 may modulate periodontal inflammation in type 1 diabetic subjects. **J Clin Periodontol**, v. 38, n. 8, p. 687-693, 2011.

PATEL, S.; PERRY, M. M.; SPOLARICH, A. E. Oral surgery in a patient with cirrhosis and thrombocytopenia: a case report. **Spec Care Dentist**, v. 36, n. 2, p. 93-98, 2016. DOI: 10.1111/scd.12150.

PINHO, R. C. M. *et al.* Levels of serum sclerostin, metabolic parameters, and periodontitis in postmenopausal women with diabetes. **Special Care in Dentistry**, v. 37, n. 6, p. 282-289, 2017. DOI: 10.1111/scd.12250.

POOLE, K. E. S.; REEVE, J. Parathyroid hormone - a bone anabolic and catabolic agent. **Curr Opin in Pharmacol**, v. 5, p. 612–617, 2005. DOI: 10.1016/j.coph.2005.07.004.

PRAKASH, S.; DHINGRA, K.; PRIYA, S. Similar hematological and biochemical parameters among periodontitis and control group subjects. **Eur J Dent**, v. 6, n. 3, p. 287-294, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3420836/>. Acesso em: 21 abr. 2020.

RAHMATI, M. A. *et al.* Serum Markers of Periodontal Disease Status and Inflammation in Hemodialysis Patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 40, n. 5, p. 983-989, 2002. DOI: 10.1053/ajkd.2002.36330.

RAM, V. S. *et al.* Bonebiomarkers in periodontal disease: a review article. **J Clin Diagn Res**, v. 9, n. 1, p. ZE07-10, 2015. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11268.5438.

RAO, L. V. Fatores que influenciam os exames laboratoriais. *In*: Wallach J. **Interpretação de exames laboratoriais**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. p 1-9.

RAPONE, B. *et al.* Impact of Periodontal Inflammation on Nutrition and Inflammation Markers in Hemodialysis Patients. **Antibiotics (Basel)**, v. 8, n. 4, p. 209, 2019. DOI: 10.3390/antibiotics8040209.

RAVEL, R. **Laboratório Clínico**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

RITAM, S. N. T.; GOA DENTAL. Effect of periodontal treatment on plasma fibrinogen, serum C-reactive protein and total white blood cell count in periodontitis patients: a prospective interventional trial. **Rom. J. Intern. Med.**, v. 51, n. 1, p. 45–51, 2013.

RODRIGUES, R. M. J. **Efeito do tratamento periodontal nos níveis de osteocalcina sérica em pacientes com diabetes tipo 2 e periodontite crônica severa**. Tese. (Doutorado em Odontologia) Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Estadual do Rio de Janeiro; Rio de Janeiro, 2015.

RODRIGUES, V. P. *et al.* Periodontal status and serum biomarkers levels in haemodialysis patients. **J Clin Periodontol**, v. 41, n. 9, p. 862-8, 2014. DOI: 10.1111/jcpe.12283.

SÁ, R. C.; NAVAS, E. A. F. A.; ALVES, S. R. Diabetes mellitus: avaliação e controle através da glicemia em jejum e hemoglobina glicada. **Revista Univap**, v. 20, n. 35, p. 15-23, 2014. Disponível em: <https://revista.univap.br/index.php/revistaunivap/article/view/129/189>. Acesso em: 25 maio 2020.

SAHINGUR, S.E. *et al.* Association of increased levels of fibrinogen and -455G/A fibrinogen gene polymorphism with chronic periodontitis. **J Periodontol**, v. 74, p. 329-37, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.3.329>.

SAITO, T. *et al.* Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women. **J Int Acad Periodontol**, v. 8, p. 89–95, 2006.

SALAZAR, M. R. *et al.* Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. **Am J Cardiol**, v. 109, n. 12, p. 1749-1753, 2012b. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.02.016.

SARAIVA, G. L.; LAZARETTI-CASTRO, M. Marcadores Bioquímicos da Remodelação Óssea na Prática Clínica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 46, n. 1, p. 72-78, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000100010>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supra desnível do Segmento ST. **Arq Bras Cardiol**, v. 105, n. 2, p. 1-105, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. 2019-2020**. 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf> Acesso em: 05 jun. 2020

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): coleta e preparo da amostra biológica**. Barueri, São Paulo: Manole Minha Editora, 2014.

SCULLY, C.; WOLF, A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 94, p. 57-64, 2002. DOI: 10.1067/moe.2002.123828.

SEIBEL, M. J. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. **Clin Biochem Rev**, v. 26, n. 4, p. 97-122, 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1320175/>. Acesso em: 24 jun. 2020.

SEN, S. *et al.* Periodontal disease and recurrent vascular events in stroke/transient ischemic attack patients. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 22, n. 8, p. 1420-1427, 2013. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.024.

SHIMAZAKI, T. K. Hemoglobin A1c (HbA1c) predicts future Drug treatment for diabetes mellitus: a follow-up study using routine clinical data in a Japanese University hospital. **Transl Res**, v. 149, p. 196-204, 2007.

SHULTIS, W. A. *et al.* Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, p. 306–311, 2007. DOI: 10.2337/dc06-1184.

SILVA, C. J. **Tratamento dos processos infecciosos de origem dentária**. 2012. Disponível em: www.claudiajordao.com.br/Apostilas/Apos_02.pdf. Acesso em: 02 maio 2020.

SUMNER, A. E.; COWIE, C. C. Ethnic differences in the ability of triglyceride levels to identify insulin resistance. **Atherosclerosis**, v. 196, p. 696-703, 2008. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.018.

TANG, Q. *et al.* Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. **Drug Discov Ther**, v. 9, n. 6, p. 380-385, 2015. DOI: 10.5582/ddt.2015.01207.

TAYLOR, G.W.; BORGNACKE, W.S. Periodontal disease: Associations with diabetes, glycemic control and complications. **Oral Dis**, v. 14, p. 191-203, 2008. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2008.01442.x.

THANAKUN, S *et al.* Increased Plasma Osteocalcin, Oral Disease, and Altered Mandibular Bone Density in Postmenopausal Women. **Int J Dent**, v. 24, p. 3715127, 2019. DOI: 10.1155/2019/3715127.

THILAGAR, S *et al.* Comparison of serum tumor necrosis factor- α levels in rheumatoid arthritis individuals with and without chronic periodontitis: A biochemical study. **J Indian Soc Periodontol**, v. 22, n. 2, p 116-121, 2018. DOI: 10.4103/jisp.jisp_362_17.

TOMOEDA, L.Y. *et al.* Influência da alimentação sobre o hemograma. **RBAC**, v, 43, n. 2, p. 121-4, 2011.

TRIPATHI, V. D. Estimation of fibrinogen and ESR – hemostatic markers in patients with mild, moderate and severe periodontitis. **Indian J. Dental Sci**, v. 6, n. 1, p. 32-36, 2014.

USTAUGLU, G.; ERDAL, E.; İNANIR, M. Does periodontitis affect mean platelet volume(MPV) and plateletcrit (PCT) levels in healthy adults? **Rev Assoc Med Bras**, v. 66, n. 2, p. 133-138, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.2.133>.

VIDAL, F. *et al.* Periodontal Therapy Reduces Plasma Levels of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Fibrinogen in Patients With Severe Periodontitis and Refractory Arterial Hypertension. **Journal of Periodontology**, v. 80, n. 5, p. 786-91, 2009. DOI: 10.1902/jop.2009.080471.

VIEIRA, J. G. H. Diagnóstico laboratorial e monitoramento das doenças osteometabólicas. **Bras Patol Med Lab**, v. 43, n. 2, p. 75-82, 2007.

VIVAS, W.L.P., *et al.* Manual prático de Hematologia. **Rev Bras Hematol Hemoter**; v. 28, n. 4, p. 284-7, 2006.

VOLP, A. C. P. *et al.* Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 3, p. 537-549, 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000300015>.

WALLACH, J. **Interpretação de exames laboratoriais**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2016.

WANG, S. *et al.* Glycemic control and adipokines after periodontal therapy in patients with Type 2 diabetes and chronic periodontitis. **Braz Oral Res**, v. 31, p. e90, 2017. DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0090.

WILLERSON, J. T.; RIDKER, P. M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. **Circulation**, v. 109, s. 21, p. II2–II10, 2004. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129535.04194.38.

WILLIAMSON, M.A.; SNYDER, L.M. **Interpretação de Exames Laboratoriais**. 9 ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

WILLIAMSON, M.A.; SNYDER, L.M. **Interpretação de Exames Laboratoriais**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Report on Diabetes. Geneva, Switzerland: **World Health Organization**; 2016. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/>. Acesso em: 05 ago. 2020.

WU, J. T.; WU, L. L. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. **Clin Chim Acta**, v. 366, p. 74-80, 2006. DOI: 10.1016/j.cca.2005.10.016.

YOKOYAMA, H. *et al.* Albuminuria, C-reactive protein, and socioeconomic factors are associated with periodontal status in subjects with type 2 diabetes. **Diabetol Int**, v. 10, n. 4, 250-259, 2018. DOI: 10.1007/s13340-018-0388-5.

XU, J. L. *et al.* Effect of periodontal therapy on metabolic control and serum biochemical markers in subjects with type 2 diabetes and chronic periodontitis. **Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**, v. 45, n. 1, p. 27-32, 2013.

YONEDA, M. *et al.* Involvement of a periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. **BMC Gastroenterol**, v. 12, p. 16, 2012. DOI: 10.1186/1471-230X-12-16.

ZAGO, M.A., *et al.* **Hematologia**: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2013.

ZAPPACOSTA, B. *et al.* Salivary thiols and enzyme markers of cell damage in periodontal disease. **Clinical Biochemistry**, v. 40, p. 661–665, 2007. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2007.01.011.

PRODUTO 2 (ARTIGO ORIGINAL)

A Periodontite e seus maiores níveis de gravidade estão associados a um indicador de doenças cardiovasculares e de resistência à insulina.

Pedro Nascimento Prates Santos², Simone Seixas da Cruz[†], 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: 4.543 words.

Number of tables: 04 tables.

Number of references: 49 references.

Running title: Periodontitis associated to TG/HDL-C ratio.

Summary: Individuals with diagnosis of periodontitis, moderate and severe periodontitis have a higher frequency of TG/HDL-C ≥ 2.3 ratio when compared to those without periodontitis. TG/HDL-C ≥ 2.3 ratio suggests a higher probability for cardiovascular disease, metabolic alterations and insulin resistance.

² 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 razão triglicérides/colesterol da lipoproteína de alta densidade (TG/HDL-C) tem sido associada com doença cardiovascular, síndrome metabólica e obesidade, além de possível substituto para predizer a resistência à insulina. A periodontite também tem sido relacionada aos agravos à saúde acima referidos. Este estudo investigou a possível associação entre a periodontite, seus níveis de gravidade, e a razão TG/HDL-C.

Materiais e Métodos: Estudo de corte transversal foi conduzido entre usuários dos serviços de saúde pública em Feira de Santana, Bahia, Brasil. Características socioeconômico-demográficas, estilo de vida, condições de saúde geral e bucal foram obtidas por meio de entrevista. Medidas antropométricas foram coletadas: peso, altura, medida da circunferência da cintura, bem como aferição da pressão arterial. Dados sobre biomarcadores sistêmicos foram obtidos e exame bucal completo foi realizado para avaliação do diagnóstico de periodontite e níveis de gravidade empregando o critério do Centro de Prevenção e Controle de Doenças e da Academia Americana de Periodontia. O valor da razão TG/HDL-C foi calculado por meio do nível sérico de triglicérides sobre o de colesterol-HDL e a mediana foi empregada como ponto de corte, sendo a $TG/HDL-C \geq 2,3$ considerada a pior condição. Análises de regressão logística e linear foram usadas e as medidas de associação entre a periodontite, seus níveis de gravidade, e a razão $TG/HDL-C \geq 2,3$ foram estimadas: Odds Ratio (OR), bruta e ajustada, e intervalos de confiança a 95% (IC95%).

Resultados: A amostra final compreendeu 1.011 participantes, ocorrência de periodontite de 84,17% e frequência da razão $TG/HDL-C \geq 2,3$ de 49,85%. Os achados das análises estatísticas mostraram que em indivíduos com periodontite, a ocorrência da razão $TG/HDL-C \geq 2,3$ foi 1,47 vezes maior que naqueles sem periodontite: $OR_{ajustada} = 1,47$, IC95%: 1,02-2,14. Resultados semelhantes foram encontrados nas análises de regressão logística e linear múltiplas para aqueles com periodontite moderada ($OR_{ajustada} = 1,52$, IC95%: 1,03-2,25; $\beta = 0,31$; $p = 0,05$) e grave ($OR_{ajustada} = 1,57$, IC95%: 1,03-2,37; $\beta = 0,34$; $p = 0,05$), observando aumento da magnitude da medida à proporção que a doença ficou mais grave.

Conclusões: Os resultados mostraram associação positiva entre periodontite e razão $TG/HDL-C \geq 2,3$ e sugerem existir possível efeito dose-resposta na relação entre os níveis de gravidade da periodontite e a razão $TG/HDL-C \geq 2,3$. Esses achados reforçam a probabilidade de associação entre periodontite e enfermidades sistêmicas, bem como chamam atenção para a importância de melhor investigar esta razão, pois tem sido relacionada como preditora para doenças aterogênicas, metabólicas, obesidade e resistência à insulina.

PALAVRAS-CHAVE: periodontite, triglicérides, colesterol HDL, epidemiologia, saúde pública.

Relevância clínica

Justificativa científica para o estudo: Tanto a Periodontite quanto a relação TG/HDL-C já foram associadas a doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e obesidade. Além disso, a razão é uma possível substituta para prever a resistência à insulina.

Principais achados: Indivíduos com periodontite e seus níveis de gravidade, moderada e grave, tiveram maior ocorrência da razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ do que aqueles sem periodontite, se observando aumento na magnitude da associação à proporção que a doença se agravava.

Implicações práticas: Existe uma associação entre a periodontite e a razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, sugerindo um possível efeito dose-resposta na relação entre os níveis de gravidade da periodontite e a razão TG HDL-C $\geq 2,3$ e, reforçando a associação e o provável impacto da periodontite na ocorrência de doenças sistêmicas.

Abstract

Background: The Triglyceride / High Density Lipoprotein Cholesterol (TG / HDL-C) Ratio has been associated with cardiovascular disease, metabolic syndrome and obesity, in addition to being a possible substitute for predicting insulin resistance. Periodontitis has also been linked to the health problems mentioned above. This study investigated the possible association between periodontitis, its severity levels, and the TG / HDL-C ratio.

Methods: Cross-sectional study was conducted among users of public health services in Feira de Santana, Bahia, Brazil. Socioeconomic-demographic characteristics, lifestyle behavior, general and oral health conditions were obtained through interviews. Anthropometric measurements were collected: weight, height, waist circumference measurement, as well as blood pressure measurement. Data on systemic biomarkers were obtained and a complete oral examination was carried out to assess the diagnosis of periodontitis and severity levels using the criteria of the Center for Disease Prevention and Control and the American Academy of Periodontology. The TG / HDL-C ratio was calculated using the serum triglyceride level over HDL cholesterol and the median was used as the cut-off point, with TG / HDL-C ≥ 2.3 being considered the worst condition. Logistic and linear regression analyzes were used and association measurements between periodontitis, its severity levels, and the TG / HDL-C ratio ≥ 2.3 were estimated: Odds Ratio (OR) and 95% confidence intervals (95%CI).

Results: The final sample comprised 1,011 participants, with periodontitis of 84.17% and frequency of TG / HDL-C ratio ≥ 2.3 of 49.85%. The findings of the statistical analyzes showed that in individuals with periodontitis, the occurrence of the TG / HDL-C ratio ≥ 2.3 was 1.47 times greater than in those without periodontitis: Adjusted OR = 1.47, 95%CI: 1.02-2.14. Similar results were found in the multiple linear and logistic regression analyzes for those with moderate (adjusted OR = 1.52, 95%CI: 1.03-2.25; $\beta = 0.31$; $p = 0.05$) and severe periodontitis (adjusted OR = 1.57, 95%CI: 1.03-2.37; $\beta = 0.34$; $p = 0.05$), observing an increase in the magnitude of the measurement as the disease became more severe.

Conclusions: The results showed a positive association between periodontitis and the TG / HDL-C ratio ≥ 2.3 and suggested a possible dose-response effect in the relationship between the severity levels of periodontitis and the TG / HDL-C ratio ≥ 2.3 . These findings reinforce the probability of association between periodontitis and systemic diseases and draw attention to the importance of better investigating this reason, since it has been listed as a predictor for atherogenic, metabolic diseases, obesity and insulin resistance.

KEY WORDS: periodontitis, triglycerides, HDL cholesterol, epidemiology, public health.

Clinical Relevance

Scientific rationale for study: Periodontitis and TG/HDL-C ratio have been associated with cardiovascular disease, metabolic syndrome and obesity. Additionally, the ratio is a possible substitute for predicting insulin resistance.

Principal findings: Individuals with periodontitis and its severity levels, moderate and severe, had greater probability of the TG/HDL-C ratio ≥ 2.3 than in those without

periodontitis, observing an augmentation in the magnitude of the association as the disease became more severe.

Practical implications: An association between periodontitis and the TG/HDL-C ratio ≥ 2.3 exists, suggesting a possible dose-response effect in the relationship between the severity levels of periodontitis and the TG HDL-C ratio ≥ 2.3 and, reinforcing the association and the probable impact of periodontitis on the occurrence of systemic diseases.

Introdução

A periodontite é definida como uma doença inflamatória multifatorial crônica associada a diferentes biofilmes bacterianos disbióticos que resulta em respostas inflamatórias crônicas destrutivas e não auto limitantes, influenciada e modulada por inúmeros fatores de risco, progredindo para perda de inserção dos tecidos periodontais e reabsorção óssea (Papapanou, et al., 2018, Sanz et al., 2017).

Em nível epidemiológico, a periodontite, na sua forma leve, afeta cerca de 45% a 50% dos adultos e em indivíduos com idade superior a 65 anos, essa ocorrência se eleva para 60%. A forma mais grave da periodontite afeta 11,2% da população adulta global e é considerada a sexta doença mais comum em todo o mundo, representando uma carga econômica, social e de cuidado com a saúde significativa, sendo fonte e consequência de desigualdade social em todo o mundo (Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, 2015, Buset et al., 2016).

Em décadas anteriores, um número considerável de estudos epidemiológicos foram desenvolvidos e evidenciaram como a periodontite também pode impactar na saúde sistêmica, estando associada com a maioria das doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento e mortalidade prematura, a exemplo de doenças cardiovasculares, câncer, doenças respiratórias, doenças cerebrovasculares/acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer e diabetes (Söder et al., 2007, Murphy et al., 2013).

Há também evidências de que a periodontite altera o perfil das lipoproteínas para um quadro mais pró-aterogênico. Indivíduos com periodontite liberam mediadores inflamatórios dos sítios periodontais acometidos pela doença para a corrente sanguínea, capaz de gerar uma inflamação sistêmica de baixa intensidade que pode influenciar na saúde sistêmica geral. Sabe-se que os níveis de colesterol-LDL e triglicérides aumentam, em contraste à diminuição dos níveis de HDL-C (Griffiths and Barbour, 2010, Jepsen et al., 2020). Estudos prévios sugerem que a razão triglicérides/colesterol da lipoproteína de alta densidade (TG/HDL-C) está fortemente associada com doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, obesidade e é um marcador substituto mais simples para prever a resistência à insulina (McLaughlin et al., 2005, Gurav, 2012, Murguia-Romero et al., 2013, Eeg-Olofsson et al., 2014, Turak et al., 2016).

A resistência à insulina, caracterizada por uma sensibilidade reduzida das células do corpo às ações da insulina, é um mecanismo envolvido nas complicações crônicas do

diabetes. Além disso, a resistência à insulina, que está intimamente relacionada à obesidade, é mais comum em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, sendo uma causa importante de hiperglicemia. Também causa um fluxo excessivo de ácidos graxos livres do tecido adiposo para a corrente sanguínea, desempenhando papel direto no desenvolvimento de complicações macrovasculares, isto é, doenças cardiovasculares (DCV), além de aumentar a produção e liberação de lipoproteína de densidade muito baixa (colesterol-VLDL) no fígado, resultando em dislipidemia (Ginsberg, 2000).

Desse modo, na tentativa de contribuir para a evidencia do impacto da periodontite para a condição de saúde sistêmica e da importância do tema para a saúde pública, este estudo investigou se existe associação entre a periodontite, seus níveis de gravidade, e a razão triglicérides/colesterol da lipoproteína de alta densidade - TG/HDL-C, uma vez que apenas um estudo prévio foi encontrado com este objetivo (Kwon et al., 2018).

Material e método

Este estudo de corte transversal foi realizado com usuários de unidades básicas de saúde e dos serviços do Centro de Atendimento ao Hipertenso e ao Diabético (CADH), da cidade de Feira de Santana, Bahia, Brasil, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019, e foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Feira de Santana.

Todos os participantes que cumpriram os critérios de elegibilidade assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para tanto, os critérios de inclusão compreenderam indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos e com cadastro nas unidades básicas de saúde e no CADH. Aqueles que apresentaram menos de 4 dentes (excluindo restos radiculares e terceiros molares), com diagnóstico de neoplasia, HIV positivos, gestantes, alterações sistêmicas que necessitassem de antibiótico terapia profilática prévia ao exame periodontal, uso contínuo prolongado de anti-inflamatórios nos 6 meses anteriores ao exame, tratamento periodontal prévio e uso de antibiótico 6 meses antes do exame foram excluídos.

Cálculo do tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho mínimo da amostra, foram considerados os seguintes parâmetros: nível de confiança de 95%, poder do estudo de 80%, razão de 1:1 entre

exposição e não exposição. Assim, admitindo a frequência de periodontite de 23,3% para o grupo não exposto à pior condição da razão TG/HDL-C e frequência de periodontite de 37,1% para o grupo exposto à pior condição da razão TG/HDL-C (Kwon et al., 2018), o número mínimo de indivíduos para compor os grupos foi de 272 cada, totalizando 514 indivíduos.

Procedimentos de coleta de dados.

As informações sobre fatores relacionados aos participantes, tais como características socioeconômica-demográficas, estilo de vida e sobre as condições de saúde geral e bucal foram obtidas por meio de entrevista.

Os resultados dos biomarcadores séricos dos participantes foram levantados dos prontuários dos serviços de saúde. Esses biomarcadores compreenderam o 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, insulina em jejum e proteína C reativa. O participante foi encaminhado para um laboratório de análise clínica de referência da pesquisa para realização dos exames acima referidos quando os resultados dos biomarcadores ultrapassavam mais de três meses da coleta dos dados clínicos.

O peso corporal foi obtido por meio de balança digital antropométrica (Filizola - São Paulo, Brasil). A altura foi registrada de forma direta com o emprego de um estadiômetro acoplado à parede. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado usando os dados de altura e peso (Gorman et al., 2012). 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 et al., 2003).

A pressão arterial (PA) foi mensurada com esfigmomanômetro e estetoscópio calibrados (BIC - São Paulo, Brasil). A PA foi mensurada três vezes, com uma pausa de 1 minuto entre as medições, em ambiente calmo e com posicionamento correto do participante. A PA foi calculada como a média aritmética das duas últimas medições (Malachias et al, 2016).

A avaliação da condição bucal foi realizada por um dentista, previamente treinado, para obtenção dos descritores clínicos periodontais em todos os dentes de cada

participante, em seis sítios por unidade dentária: mesio-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual, médio-lingual, disto-lingual, com exceção dos terceiros molares. Os seguintes descritores foram obtidos: a profundidade de sondagem (medida da margem gengival até a região mais profunda alcançada pela sonda, Pihlstrom, Ortiz-Campos, & Mchugh, 1981), a recessão gengival (distância entre a junção cimento-esmalte e a margem gengival, Ramfjord, 1959), o nível de inserção clínica (soma dos valores da profundidade de sondagem com a recessão gengival em cada sítio, Ramfjord, 1959) e o índice de sangramento à sondagem (sangramento observado até 10 segundos após o exame de profundidade de sondagem, Ainamo & Bay, 1975). Com o emprego de uma sonda para confirmar a presença do biofilme sobre a superfície dentária, o índice de placa visível foi obtido em quatro sítios por dente (mesial, distal, vestibular, palatino/lingual, López, Smith, & Gutierrez, 2002).

Variável Independente Principal – Periodontite e seus níveis de gravidade

Com o emprego do 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 (Page and Eke, 2007, Eke et al., 2012), os participantes foram classificados de acordo com os níveis de gravidade da periodontite em periodontite leve, periodontite moderada, periodontite grave e sem periodontite. Os indivíduos que apresentaram pelo menos 2 sítios interproximais com nível de inserção clínica (NIC) ≥ 6 mm (não no mesmo dente) e pelo menos 1 sítio interproximal com profundidade de sondagem (PS) ≥ 5 mm, foram diagnosticados com periodontite grave. Aqueles com pelo menos 2 sítios interproximais com NIC ≥ 4 mm (não no mesmo dente) ou pelo menos 2 sítios interproximais com PS ≥ 5 mm (não no mesmo dente), foram classificados com periodontite moderada. Os indivíduos que apresentaram pelo menos 2 sítios interproximais com NIC ≥ 3 mm (não no mesmo dente) e pelo menos 2 sítios interproximais com PS ≥ 4 mm (não no mesmo dente) ou 1 sítio com PS ≥ 5 mm, foram diagnosticados com periodontite leve. Aqueles que não apresentaram evidência dos níveis anteriores foram considerados sem periodontite. Por fim, ter periodontite foi definida como a soma dos níveis leve, moderado e grave da doença.

Variável dependente – Razão Triglicérides/Colesterol da Lipoproteína de Alta Densidade (TG/HDL-C)

A razão TG/HDL-C foi obtida pela relação dos valores séricos de triglicérides e colesterol-HDL de cada participante (Gaziano et al., 1997). De acordo com a distribuição desta variável contínua na amostra, a mediana da razão TG/HDL-C foi selecionada como ponto de corte para classificação dos participantes em: grupo com razão TG/HDL-C < 2,3 e grupo razão TG/HDL-C ≥ 2,3, sendo esta última categoria considerada a pior condição.

Covariáveis Investigadas

As covariáveis foram distribuídas de acordo com o nível hierárquico do tema investigado fundamentado no modelo teórico de determinação social da saúde de Dahlgren e Whitehead (Dahlgren and Whitehead, 1991, Sobral and Freitas, 2010). No nível proximal, as informações demográficas foram: 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). No nível intermediário, as covariáveis foram relativas a condições de saúde geral e bucal, comportamentos de estilo de vida: ter as seguintes doenças (sim ou não) hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença cardiovascular, doença hepática, história de acidente vascular encefálico, doença pulmonar, doença renal, infecção sistêmica e síndrome metabólica (Grundy et al., 2005). 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), visita ao dentista (sim ou não), número de consultas ao dentista no último ano (0 ou ≥ 1), 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), consumo de bebida alcoólica (sim, bebe/já bebeu, ou não) e uso de medicamento para dislipidemia (sim ou não). No nível distal, as características socioeconômicas foram: 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).

Análise estatística

Análise descritiva da periodontite, seus níveis de gravidade, e da razão TG/HDL-C ≥ 2,3 foi realizada com frequências simples e relativas para as covariáveis categóricas e as medidas de tendência central e de dispersão para aquelas contínuas. O grau de comparabilidade entre os grupos, exposto e não exposto/ desfecho e não-desfecho,

foi realizado por meio da análise bivariada com o emprego do teste Qui-quadrado de Pearson, com base na distribuição das covariáveis, com nível de significância de 5%. A análise hierarquizada foi realizada após seleção das covariáveis com nível de significância $\leq 20\%$ por meio da análise bivariada. A colinearidade entre as covariáveis foi avaliada por meio da matriz de variância, empregando o coeficiente de correlação de Pearson.

Inicialmente, no bloco I - nível hierárquico distal, as covariáveis socioeconômicas foram avaliadas no modelo, sendo selecionadas aquelas que apresentaram um valor de $p \leq 0,20$. Em seguida, no bloco II - nível hierárquico intermediário, as covariáveis referentes ao estilo de vida e condição de saúde foram testadas, sendo também selecionadas aquelas covariáveis que apresentaram um valor de $p \leq 0,20$. Por fim, bloco III - nível hierárquico proximal, as covariáveis demográficas e relacionadas a higiene bucal foram testadas, sendo selecionadas para o modelo final aquelas que apresentarem um valor de $p \leq 0,05$. Em todas essas etapas, a importância epidemiológica da covariável na associação em estudo também foi um critério de escolha.

Adicionalmente, a associação entre a periodontite, seus níveis de gravidade, e da razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ foi avaliada por meio da análise estratificada e modelagem de regressão logística, se obtendo as Odds Ratio (OR) bruta e ajustadas, seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%), com nível de significância de 5%. Para tanto, os seguintes modelos estatísticos entre a doença bucal e a razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ foram empregados: sem periodontite versus periodontite, sem periodontite versus periodontite leve, sem periodontite versus periodontite moderada, e sem periodontite versus periodontite grave. Posteriormente, a regressão linear simples foi empregada com o cálculo do coeficiente beta e seus respectivos IC95%.

A seleção inicial de covariáveis confundidoras e modificadoras foi feita com base em um modelo teórico de causalidade entre as exposições e o desfecho, também proveniente da análise de nível hierárquico. Desse modo, as seguintes covariáveis foram selecionadas como confundidoras: nível de escolaridade, hábito de fumar, número de consulta ao dentista, doença hepática, nível glicêmico, hipertensão arterial, uso de medicação para colesterol e triglicérides, idade e sexo. Adicionalmente, o teste da razão de máxima verossimilhança ($P < 0,05$) foi utilizado para a análise das covariáveis modificadoras de efeito e a presença de covariáveis confundidoras foi verificada com o emprego da estratégia backward, sendo considerada confundidora

aquela que produziu uma alteração na medida de associação de no mínimo 10%. Em todas as etapas, o teste de Hosmer-Lemeshow foi empregado para avaliar a qualidade do ajuste modelo de análise. A análise dos dados empregou a versão 15 do programa estatístico STATA (Data Analysis and Statistical Software).

Resultados

A amostra final compreendeu 1.011 participantes, 332 homens e 679 mulheres, com idade variando de 18-89 anos, mediana de 54 anos, intervalos interquartis de 43 e 65 anos, média $\pm$ desvio padrão (dp) de $53,15 \pm 14,63$ anos e com uma ocorrência de periodontite de 84,17% (851). Quanto à razão Triglicérides/Colesterol da Lipoproteína de Alta Densidade (TG/HDL-C), essa relação variou de 0,11 a 15,23, mediana de 2,33, intervalos interquartis de 1,52 e 3,54, e média de $2,79 \pm 1,86$. A frequência da razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ foi de 49,85% (504).

As principais características dos participantes que apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos de comparação, tanto de acordo com a presença de periodontite como da razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, foram: idade, nível de escolaridade, hábito de fumar, diabetes mellitus, hipertensão, glicemia em jejum, diagnóstico de síndrome metabólica, circunferência da cintura e pressão arterial (Tabelas 1 e 2). Aquelas que tiveram diferença apenas de acordo com a exposição foram a ocupação atual ($p < 0,01$), a doença pulmonar ($p < 0,01$) e a infecção sistêmica ($p < 0,01$). As que mostraram diferença apenas para o desfecho foram: sexo ($p = 0,01$), raça cor da pele ($p = 0,01$), consulta com o dentista ao ano ($p < 0,01$), doença hepática ($p = 0,01$) e doença cardiovascular ($p < 0,01$).

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

Características	Periodontite		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Idade (Anos)			
<54 anos	112 (22,49)	386 (77,51)	<0,01
≥54 anos	48 (9,36)	465 (90,64)	
Sexo			
Masculino	47 (14,16)	285 (85,84)	0,31
Feminino	113 (16,64)	566 (83,36)	
Raça / Cor da Pele			
Branco	22 (14,19)	133 (85,81)	0,54
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)	0,33
<1 salário mínimo	39 (17,97)	178 (82,03)	
Densidade familiar			
Até 3 pessoas por domicílio	91 (15,17)	509 (84,83)	0,49
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 (84,17)	
Estado Civil			
Com companheiro	84 (15,67)	452 (84,33)	0,89
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)	0,18
Bebe ou já consumiu	77 (17,58)	361 (82,42)	
Prática de atividade física			
Sim	60 (17,34)	286 (82,66)	0,34
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)	0,57
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)	0,29
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)	0,15
Não	82 (14,36)	486 (85,64)	
Diabetes Mellitus			
Sim	67 (12,12)	486 (87,88)	<0,01
Não	93 (20,31)	365 (79,69)	
Hipertensão			
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)	0,53
Não	150 (15,66)	808 (84,34)	
Doença Pulmonar			
Sim	8 (40,00)	12 (60,00)	<0,01
Não	152 (15,34)	839 (84,66)	
Doença Cardiovascular			
Sim	16 (12,90)	108 (87,10)	0,34
Não	144 (16,23)	743 (83,77)	
Doença Renal			
Sim	9 (12,68)	62 (87,32)	0,45
Não	151 (16,06)	789 (83,94)	
Infecção Sistêmica			
Sim	14 (34,15)	27 (65,85)	<0,01
Não	146 (15,05)	824 (84,95)	
História de Acidente Vascular Cerebral – AVC			
Sim	11 (24,44)	34 (75,56)	0,10
Não	149 (15,42)	817 (84,58)	
Índice de Massa Corporal			
<25 kg/m²	76 (18,36)	338 (81,64)	0.07
≥25 kg/m²	84 (14,07)	513 (85,93)	

(continua)

Características	Periodontite		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Colesterol LDL			
≤130 mg/ dL	119 (16,81)	589 (83,19)	0,19
>130 mg/ dL	41 (43,53)	262 (86,47)	
Colesterol Total			
≤190 mg/ dL	100 (18,12)	452 (81,88)	0,03
>190 mg/ dL	60 (13,07)	399 (86,93)	
Medicação para Colesterol e Triglicérides			
Sim	11 (13,92)	68 (86,08)	0,63
Não	149 (15,99)	783 (84,01)	
Glicemia em jejum			
≤99 mg/dL	97 (19,88)	391 (80,12)	<0,01
>99 mg/dL	63 (12,05)	460 (87,95)	
Síndrome Metabólica			
Sim	45 (9,87)	411 (90,13)	<0,01
Não	115 (20,71)	440 (79,28)	
Circunferência da Cintura			
<102 ou < 88 cm	95 (18,30)	424 (81,70)	0,03
≥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)	
			(conclusão)

Tabela 2 - Número (n) e percentual (%) das principais características dos participantes de acordo com a presença de Razão Triglicérides/HDL-C. Feira de Santana, BA, Brasil. 2020. (n=1011)

Características	Razão Triglicérides/HDL-C		p*
	< 2,3 n (%)	≥ 2,3 n (%)	
Idade (Anos)			
<54 anos	285 (57,23)	213 (42,77)	<0,01
≥54 anos	222 (43,27)	291 (56,73)	
Sexo			
Masculino	147 (44,28)	185 (55,72)	0,01
Feminino	360 (53,02)	319 (46,98)	
Raça / Cor da Pele			
Branco	68 (43,87)	87 (56,13)	0,01
Não Branco	439 (51,29)	417 (48,71)	
Nível de escolaridade			
>4 anos de estudo	351 (52,94)	312 (47,06)	0,01
Até 4 anos de estudo	156 (44,83)	192 (55,17)	
Renda familiar			
≥1 salário mínimo	398 (50,13)	396 (49,87)	0,98
<1 salário mínimo	109 (50,23)	108 (49,77)	
Densidade familiar			
Até 3 pessoas por domicílio	302 (50,33)	298 (49,67)	0,89
Mais de 3 pessoas por domicílio	205 (49,88)	206 (50,12)	
Ocupação atual			
Empregado	320 (49,31)	329 (50,69)	0,47
Desempregado ou Aposentado	187 (51,66)	175 (48,34)	
Estado Civil			
Casado ou União Estável	271 (50,56)	265 (49,44)	0,78
Solteiro, Viúvo ou Divorciado	236 (49,68)	239 (50,32)	
Hábito de fumar			
Não fuma	357 (52,97)	317 (47,03)	0,01
Fuma ou ex-fumante	150 (44,51)	187 (55,49)	
Consumo de bebida alcoólica			
Não bebe	291 (50,79)	282 (49,21)	0,64
Bebe ou já consumiu com frequência	216 (49,32)	222 (50,68)	
Prática de atividade física			
Sim	169 (48,84)	177 (51,16)	0,55
Não	338 (50,83)	327 (49,17)	

(continua)

Características	Razão Triglicérides/HDL-C		p*
	< 2,3 n (%)	≥ 2,3 n (%)	
Consulta com o dentista ao ano			
Nenhuma consulta	208 (44,92)	255 (55,08)	<0,01
Pelo menos uma consulta	299 (54,56)	249 (45,44)	
Número de escovação dentária ao dia			
Pelo menos 3 vezes	230 (52,04)	212 (47,96)	0,29
Até 2 vezes	277 (48,68)	292 (51,32)	
Uso de fio dental pelo menos uma vez ao dia			
Sim	233 (52,95)	207 (47,05)	0,12
Não	274 (47,99)	297 (52,01)	
Diabetes Mellitus			
Sim	239 (43,22)	314 (56,78)	<0,01
Não	268 (58,52)	190 (41,48)	
Hipertensão			
Sim	218 (41,92)	302 (58,08)	<0,01
Não	289 (58,86)	202 (41,14)	
Doença Hepática			
Sim	18 (33,96)	35 (66,04)	0,01
Não	489 (51,04)	469 (48,96)	
Doença Pulmonar			
Sim	9 (45,00)	11 (55,00)	0,64
Não	498 (50,25)	493 (49,75)	
Doença Cardiovascular			
Sim	51 (41,13)	73 (58,87)	0,03
Não	456 (51,41)	431 (48,59)	
Doença Renal			
Sim	32 (45,07)	39 (54,93)	0,37
Não	475 (50,53)	465 (49,47)	
Infecção Sistêmica			
Sim	17 (41,46)	24 (58,54)	0,26
Não	490 (50,52)	480 (49,48)	
História de Acidente Vascular Cerebral – AVC			
Sim	17 (37,78)	28 (62,22)	0,09
Não	490 (50,72)	476 (49,28)	
Índice de Massa Corporal			
<25 kg/m²	215 (51,93)	199 (48,07)	0,34
≥25 kg/m²	292 (48,91)	305 (51,09)	

(continua)

Características	Razão Triglicérides/HDL-C		p*
	< 2,3 n (%)	≥ 2,3 n (%)	
Colesterol LDL			
≤130 mg/ dL	408 (57,63)	300 (42,37)	<0,01
>130 mg/ dL	99 (32,67)	204 (67,33)	
Colesterol Total			
≤190 mg/ dL	319 (57,79)	233 (42,21)	<0,01
>190 mg/ dL	188 (40,96)	271 (59,04)	
Medicação para Colesterol e Triglicérides			
Sim	21 (26,58)	58 (73,42)	<0,01
Não	486 (52,15)	446 (47,85)	
Glicemia em jejum			
≤99 mg/dL	296 (60,66)	192 (39,34)	<0,01
>99 mg/dL	211 (40,34)	312 (59,66)	
Síndrome Metabólica			
Sim	129 (28,29)	327 (71,71)	<0,01
Não	378 (68,11)	177 (31,89)	
Circunferência da Cintura			
<102 ou < 88 cm	278 (53,56)	241 (46,44)	0,03
≥102 ou ≥ 88 cm	229 (46,54)	263 (53,46)	
Pressão Arterial			
<85 ou <130 mmHg	233 (58,69)	164 (41,31)	<0,01
≥85 ou ≥130 mmHg	278 (44,63)	340 (55,37)	
Periodontite			
Sim	407 (47,83)	444 (52,17)	<0,01
Não	100 (62,50)	60 (37,50)	
Periodontite Leve			
Sim	2 (100)	-	-
Não	100 (62,50)	60 (37,50)	
Periodontite Moderada			
Sim	238 (48,47)	253 (51,53)	<0,01
Não	100 (62,50)	60 (37,50)	
Periodontite Grave			
Sim	167 (46,65)	191 (53,35)	<0,01
Não	100 (62,50)	60 (37,50)	
(conclusão)			

(conclusão)

Outras características que fazem parte do desfecho também apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$) quando da avaliação dos grupos de comparação, tais como: colesterol total, LDL, VLDL (Tabelas 1 e 2). Quanto a frequência da razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, ela foi maior nos participantes que tinham periodontite (52,17% versus 37,50%) em comparação com aqueles sem a doença. Do mesmo modo, houve diferença estatisticamente significativa, com maior ocorrência da razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ em indivíduos com periodontite moderada ($p < 0,01$) e grave ($p < 0,01$) quando comparados àqueles sem a enfermidade (Tabela 2).

A associação entre periodontite e razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, avaliada por meio da análise hierarquizada, se manteve positiva e estatisticamente significativa em todos os níveis hierárquicos avaliados (Tabela 3). No bloco I, nível hierárquico distal, as covariáveis nível de escolaridade, ocupação e densidade domiciliar foram selecionadas como confundidoras. A medida de associação estimou que a ocorrência dos participantes com periodontite terem uma razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ foi 1,75 vezes maior que entre aqueles sem a periodontite: $OR_{ajustada} = 1,75$, IC95%; 1,23-2,49. No bloco II, a covariável nível de escolaridade foi incorporada àquelas do nível hierárquico intermediário tais como hábito de fumar, consumo de bebida alcoólica, número de consulta ao dentista, doença hepática, doença cardiovascular, doença pulmonar, infecção sistêmica, circunferência da cintura, história de acidente vascular cerebral (AVC) e glicemia em jejum. Neste modelo ajustado, a prevalência da razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ no grupo com periodontite foi 1,57 vezes maior em comparação àqueles sem a referida doença bucal: $OR_{ajustada} = 1,57$, IC95%; 1,08-2,27. No bloco III, modelo final, as covariáveis idade, sexo, raça/cor da pele, uso de fio dental e utilização de medicação para controle de colesterol e triglicérides foram selecionadas para compor o nível hierárquico proximal e foram incorporadas à modelagem anterior. Desse modo, a ocorrência da razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ naqueles com periodontite foi de 1,47 vezes maior que naqueles sem periodontite: $OR_{ajustada} = 1,47$, IC95%; 1,02-2,14.

Acrescenta-se que a covariável doença cardiovascular também foi incluída no modelo final, devido à importância epidemiológica na associação principal. O valor de P obtido pelo teste estatístico de Hosmer-Lemeshow variou de 0,40 a 0,62, indicando a boa qualidade dos modelos de regressão empregados.

Tabela 3 - Análise hierarquizada da associação entre Periodontite e Razão Triglicérides/HDL-C $\geq 2,3$. Feira de Santana, BA, Brasil. 2020

COVARIÁVEIS SEGUNDO O NÍVEL HIERÁRQUICO	Periodontite x Razão Triglicérides/HDL-C $\geq 2,3$		
	OR (IC 95%)	p*	Qualidade do Modelo†
Bloco I - NÍVEL DISTAL	1,75 (1,23-2,49)**	<0,01	0,51
<i>Nível de escolaridade: ≤ 4 anos de estudo</i>	1,32 (1,02-1,73)	0,04	
<i>Ocupação atual: desempregado ou aposentado</i>	0,97 (0,75-1,27)	0,84	
<i>Densidade domiciliar: > 3 pessoas no domicílio</i>	1,03 (0,80-1,33)	0,81	
Bloco II - NÍVEL INTERMEDIÁRIO	1,57 (1,08-2,27) **	0,02	0,40
<i>Nível de escolaridade: ≤ 4 anos de estudo</i>	1,16 (0,88-1,52)	0,31	
<i>Hábito de fumar: sim ou ex-fumante</i>	1,28 (0,96-1,70)	0,09	
<i>Consumo de bebida alcoólica: sim</i>	0,97 (0,74-1,28)	0,84	
<i>Número de consulta ao dentista</i>	0,68 (0,53-0,88)	<0,01	
<i>Doença hepática: sim</i>	1,84 (0,99-3,40)	0,06	
<i>Doença cardiovascular: sim</i>	1,30 (0,86-1,97)	0,21	
<i>Doença pulmonar: sim</i>	0,92 (0,35-2,41)	0,86	
<i>Infecção sistêmica: sim</i>	1,13 (0,56-2,25)	0,73	
<i>Circunferência da cintura: sim</i>	1,30 (1,01-1,68)	0,05	
<i>História de AVC: sim</i>	1,35 (0,70-2,62)	0,37	
<i>Glicemia em jejum: > 99 mg/dL</i>	2,11 (1,63-2,74)	<0,01	
Bloco III - NÍVEL PROXIMAL	1,47 (1,02-2,14) **	0,04	0,62
<i>Nível de escolaridade: ≤ 4 anos de estudo</i>	1,09 (0,82-1,46)	0,55	
<i>Hábito de fumar: sim ou ex-fumante</i>	1,14 (0,86-1,51)	0,37	
<i>Número de consulta ao dentista</i>	0,68 (0,52-0,88)	<0,01	
<i>Doença hepática: sim</i>	1,82 (1,01-3,32)	0,05	
<i>Doença cardiovascular: sim</i>	1,22 (0,82-1,83)	0,33	
<i>Circunferência da cintura: sim</i>	1,50 (1,12-2,00)	0,01	
<i>Glicemia em jejum: > 99 mm/dl</i>	1,88 (1,43-2,46)	<0,01	
<i>Idade: ≥ 54 anos</i>	1,27 (0,96-1,67)	0,10	
<i>Sexo: masculino</i>	1,57 (1,15- 2,13)	<0,01	
<i>Raça/cor da pele: negro</i>	0,86 (0,60-1,24)	0,43	
<i>Uso de fio dental: não</i>	1,11 (0,85-1,45)	0,44	
<i>Uso medicação colesterol e triglicérides: sim</i>	2,29 (1,34-3,92)	<0,01	

† Hosmer-Lemeshow para avaliação da bondade do ajuste para modelo final; OR: Odds Ratio; p* = valor de p: nível de significância $\leq 0,05$;

** Modelo ajustado para as variáveis do mesmo bloco + variáveis pertencentes dos níveis anteriores com valor de p < 0,20

As associações entre os níveis de gravidade moderado e grave da periodontite e a razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ foram testadas (Tabela 4). As medidas de associação brutas e ajustadas, tanto por meio da regressão logística quanto da regressão linear, mostraram existir associação positiva. Os modelos ajustados de regressão logística demonstraram que a ocorrência dos indivíduos com periodontite moderada terem uma razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ foi de 1,52 vezes maior que entre aqueles sem a periodontite: $OR_{ajustada} = 1,52$, IC95%; 1,03-2,25, e para os participantes com periodontite grave de 1,57 vezes maior: $OR_{ajustada} = 1,57$, IC95%; 1,03-2,37.

Com a análise de regressão linear múltipla se observou que tanto com a presença da periodontite quanto com a elevação do nível de gravidade da periodontite houve aumento do valor da razão TG/HDL-C $\geq 2,3$. O indivíduo ter apenas o diagnóstico de periodontite mostrou um acréscimo de 0,32 no valor da razão TG/HDL-C $\geq 2,3$ (IC95% 0,01-0,63; $p=0,04$). Para a associação entre periodontite moderada e razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, a regressão apresentou acréscimo de 0,31 no valor da razão (IC95% 0,01-0,63; $p=0,05$) dos participantes com diagnóstico neste nível de gravidade. Ao passo que, para os participantes com diagnóstico de periodontite grave, houve um acréscimo ainda maior no valor dessa relação de 0,34 (IC95% 0,01-0,69; $p=0,05$).

Ambas as análises sugerem existir possível efeito dose-resposta na associação entre os níveis de gravidade da periodontite e a razão TG/HDL-C $\geq 2,3$. O teste estatístico de Hosmer-Lemeshow foi empregado para verificar a bondade de ajuste para cada modelo. O valor de P variou de 0,37 a 0,57, revelando que a hipótese nula foi rejeitada e indicando a boa qualidade dos modelos de regressão empregados.

Tabela 4 - Análise de regressão logística, com medidas de associação bruta e ajustada, intervalo de confiança a 95% (IC95%), e análise de regressão linear simples e múltipla, com o coeficiente beta, IC95%, da associação entre a Periodontite, a Periodo

MODELO DE ANÁLISE	Odds Ratio Bruta (IC 95%)	p*	Odds Ratio Ajustada (IC 95%)	p*	Coeficiente Beta (IC 95%)	p*	Coeficiente Beta Ajustado (IC 95%)	p*
Periodontite e TG/HDL-C	1,81 (1,28-2,57)	<0,01	1,50 (1,03-2,17) **	0,03	0,51 (0,20-0,83)	<0,01	0,32 (0,01-0,63) ***	0,04
Periodontite Moderada e TG/HDL-C	1,77 (1,23-2,55)	<0,01	1,52 (1,03-2,25) ***	0,03	0,47 (0,15-0,80)	<0,01	0,31 (0,01-0,63) ***	0,05
Periodontite Grave e TG/HDL-C	1,91 (1,30-2,80)	<0,01	1,57 (1,03-2,37) ***	0,04	0,58 (0,24-0,93)	<0,01	0,34 (0,01-0,69) ***	0,05

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

** Ajustado por nível de escolaridade, hábito de fumar, número de consulta ao dentista, doença hepática, nível glicêmico, hipertensão arterial, uso de medicação para colesterol e triglicérides, idade e sexo;

*** Ajustado por nível de escolaridade, hábito de fumar, número de consulta ao dentista, doença hepática, nível glicêmico, uso de medicação para colesterol e triglicérides, idade e sexo;

Valor de p para o teste de bondade de ajuste do modelo: Periodontite e TG/HDL-C (p = 0,57); Periodontite Moderada e TG/HDL-C (p = 0,51); Periodontite Grave e TG/HDL-C (p = 0,37).

Discussão

Esse estudo mostrou que a periodontite está positivamente associada à razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, corroborando aos achados de Kwon et al. (2018), único estudo encontrado sobre tema, realizado na Coreia, com dados populacionais de um inquérito nacional sobre saúde e nutrição (2012–2014 Korean National Health and Nutrition Examination Survey - KNHANES).

Outro achado do presente estudo foi a associação moderada e positiva entre os níveis de gravidade de periodontite, moderada e grave, e a razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, descrevendo que quanto mais grave é o nível da periodontite, a magnitude da força de associação é maior entre a exposição e o desfecho. Estudos prévios que investigaram tal condição não foram encontrados, entretanto Kwon et al. observaram aumento da frequência de periodontite à proporção que o tercil de pior condição da razão TG/HDL-C se afastava daquele de referência. Esses achados, até o momento inéditos, foram confirmados tanto pela análise de regressão logística quanto pela regressão linear múltipla. Nesta última, os valores dos coeficientes beta para a periodontite moderada e grave evidenciaram acréscimos no valor da razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, sendo esta elevação menor para o nível moderado e maior para o nível grave, sugerindo uma possível relação de gradiente biológico.

A importância da associação da periodontite e seus níveis de maior gravidade com a razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, deve-se ao fato de que valores aumentados dessa razão já foram descritos como um fator preditor relevante para doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, obesidade e resistência à insulina (McLaughlin, et al., 2005, Murguia-Romero et al., 2013, Eeg-Olofsson et al., 2014, Turak et al., 2016). O resultado da associação encontrada neste estudo permite inferir que somente pela presença da periodontite a razão pode ser elevada em 0,32, tornando ainda maior a probabilidade do indivíduo com confirmação dessas duas condições, periodontite e razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, terem as enfermidades sistêmicas acima mencionadas. Quando os níveis de gravidade da periodontite são levados em consideração, a presença da periodontite moderada acrescentou a essa razão um valor menor (0,31) que aquele quando o diagnóstico da condição periodontal foi de periodontite grave (0,34), elevando ainda mais a probabilidade dos referidos agravos à saúde e possível efeito dose-resposta.

Há evidências de que indivíduos com periodontite liberam mediadores inflamatórios dos sítios periodontais para a corrente sanguínea, capaz de gerar uma inflamação

sistêmica de baixa intensidade, influenciando a saúde sistêmica geral. Desse modo, essa inflamação sistêmica interfere no aumento dos níveis de colesterol-LDL e triglicérides, em contraste à diminuição dos níveis de HDL-C (Griffiths and Barbour, 2010). Essas alterações lipoprotéicas e lipídicas resultam em inúmeros processos que promovem a lipólise e subsequente regulação positiva dos triglicerídeos circulantes, causam um estado pró-inflamatório grave, alterações nas respostas inflamatórias ao desafio do patógeno periodontal e afeta as funções imunológicas em diferentes estágios por diferentes mecanismos (Chen et al., 2014, Nakarai et al., 2011).

Acrescenta-se a isso, o mecanismo biológico da relação da resistência insulínica nesse processo sob investigação, pois ela é comum no indivíduo com diagnóstico de diabetes mellitus, alterações metabólicas, obesidade e é fator causal importante da hiperglicemia. Nesta condição, as células do corpo estão com a sensibilidade reduzida às ações da insulina. A resistência à insulina é também fator causal do fluxo excessivo de ácidos graxos livres do tecido adiposo para a corrente sanguínea, resultando em dislipidemia e no desenvolvimento das doenças cardiovasculares (Ginsberg, 2000). Além disso, a resistência à insulina reduz a produção de algumas enzimas protetoras, favorecendo o aumento da adesão de leucócitos às células endoteliais e resultando no aumento da vasoconstrição, inflamação e alterações pró-coagulantes, favorecendo o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas, causa principal de doenças cardiovasculares (Beckman et al., 2002, Boyle, 2007, Giacco and Brownlee, 2010, Rask-Madsen and King, 2013). As ações da resistência à insulina também provocam danos às células endoteliais microvasculares com prejuízos na angiogênese e vasorreatividade (Groop et al. 2005).

O tema de associação entre periodontite e razão TG/HDL-C ainda é pouco explorado, mas já existem alguns estudos prévios (Bhalodkar et al., 2006, Li et al., 2008, da Luz et al., 2008, Giannini, et al., 2011, Kang, et al., 2012, Kim et al., 2012, Murguía-Romero, et al. 2013, Oliveira et al., 2013, Eeg-Olofsson et al., 2014, Li, et al., 2016, Teixeira et al., 2019), em adultos, jovens e crianças, que associaram essa razão a maior risco de doença cardiovascular, extensão da doença coronariana, insulinemia, resistência à insulina, risco cardiometabólico, obesidade e gravidade de anemia falciforme.

Desse modo, os resultados do presente trabalho representam achados importantes para a saúde e com boa validade interna. Dentre as fortalezas do método, destaca-se o exame da condição periodontal que foi realizado por meio da avaliação de todos os

dentes presentes, evitando erros de classificação, a exemplo da subestimação da presença da periodontite (Page and Eke, 2007). No estudo de Kwon et al. (2018), o exame bucal foi parcial, considerando apenas 6 dentes índices, resultando em uma prevalência de periodontite inferior àquela ocorrência estimada no presente estudo. Além disso, o critério utilizado para definir a periodontite e seus níveis de gravidade é reconhecido mundialmente o que permite a comparabilidade futura entre os estudos (Page and Eke, 2007, Eke et al., 2012). Acrescenta-se que embora uma nova classificação para o diagnóstico das doenças periodontais tenha sido publicada recentemente (Caton et al., 2018), seu uso não pode ser feito no presente estudo pois a coleta dos dados foi realizada anteriormente à publicação da nova definição.

Outra fortaleza do presente estudo é a análise hierarquizada para avaliação da associação principal, bem como para a seleção das covariáveis confundidoras, tanto com base em testes estatísticos quanto por meio da construção de um modelo teórico-conceitual elaborado para o tema. Os três níveis hierárquicos da análise permitiram a seleção dos confundidores, que representavam condições semelhantes para cada nível, do mais distal para o proximal, tornando a medida de associação cada vez mais precisa (Victora et al., 1997, Chung and Beretvas, 2012). Por fim, a análise hierárquica favoreceu a seleção dos melhores confundidores para a modelagem final em que esses confundidores apresentaram o mesmo grau de influência sobre a periodontite e a razão TG/HDL-C $\geq 2,3$.

A justificativa para o emprego da análise múltipla se deve a necessidade de neutralização da influência das covariáveis confundidoras na associação em investigação, segundo o modelo teórico conceitual. Sabe-se que idade, sexo, hábito de fumar, nível glicêmico, hipertensão arterial e uso de medicação para dislipidemia são fatores que interferem na associação entre a periodontite e a razão TG/HDL-C (Kwon et al., 2018). Além disso, a quantidade de visitas ao dentista para tratamento e prevenção das doenças bucais (Abusrewil et al., 2020, Fenning et al., 2020), bem como doença hepática (Helenius-Hietala et al., 2019) tem influência nas condições em estudo. Por fim, a condição socioeconômica dos participantes do estudo foi representada pelo confundidor nível de escolaridade, uma vez que quanto menor o número de anos de estudo, a ocorrência, tanto da exposição quanto do efeito, é maior (Rothman et al., 2008, Rashid et al., 2015).

O desenho de estudo transversal é uma limitação dessa investigação, pois não permite avaliar a antecedência temporal entre a exposição periodontite e o desfecho,

a razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, no entanto é um relevante gerador de hipótese para futuras investigações. Outra limitação é o pequeno número de participantes que tornou mandatório a redução da quantidade de confundidores selecionados para a análise múltipla, evitando o superajustamento, nas associações entre os níveis de gravidade da periodontite, moderada e grave, e a razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, bem como impedindo a estimativa da medida de associação para o grupo com a periodontite leve. Da mesma forma, a análise de subgrupo por sexo não pode ser realizada, pois o poder do estudo seria comprometido.

Além disso, não se pode excluir a possibilidade de fatores que não foram medidos e que podem ter interferido na associação em análise, tais como fatores genéticos, representando o confundimento residual (Gomes-Filho et al., 2016). Quanto à validade externa do estudo, os resultados são aplicáveis a indivíduos em condições gerais semelhantes à população que a amostra do presente estudo representa.

Conclusão

Os resultados deste estudo sugerem haver evidência da existência da associação positiva entre periodontite, e seus níveis moderado e grave, e razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, sugerindo uma possível relação de efeito dose-resposta entre os níveis de gravidade da periodontite e a razão TG/HDL-C $\geq 2,3$, bem como reforçando estudos prévios que confirmam a associação e a provável influência da periodontite, com ênfase nos níveis de gravidade, em enfermidades/condições sistêmicas. Além disso, esses resultados apontam para a necessidade de se investigar mais profundamente essa proporção entre as triglicérides e o colesterol da lipoproteína de alta densidade, uma vez que essa razão pode ser facilmente determinada usando resultados do perfil lipídico convencional, aproximando cada vez mais a condição bucal com o controle, prevenção e tratamento precoce de agravos sistêmicos, tais como doenças aterogênicas e metabólicas.

Referências (Normas APA)

Abusrewil, S., Alshanta, O. A., Albashaireh, K., Alqahtani, S., Nile, C. J., Scott, J. A., & McLean, W. (2020). Detection, treatment and prevention of endodontic biofilm infections: what's new in 2020?. *Critical reviews in microbiology*, 46(2), 194–212.
<https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1739622>

Beckman, J. A., Creager, M. A., & Libby, P. (2002). Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 287(19), 2570–2581. <https://doi.org/10.1001/jama.287.19.2570>

Bhalodkar, N. C., Blum, S., & Enas, E. A. (2006). Accuracy of the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol for predicting low-density lipoprotein cholesterol particle sizes, phenotype B, and particle concentrations among Asian Indians. *The American journal of cardiology*, 97(7), 1007–1009. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.10.036>

Boyle P. J. (2007). Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *The American journal of medicine*, 120(9 Suppl 2), S12–S17. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.07.003>

Buset, S. L., Walter, C., Friedmann, A., Weiger, R., Borgnakke, W. S., & Zitzmann, N. U. (2016). Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *Journal of clinical periodontology*, 43(4), 333–344. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12517>

Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S1–S8. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0157>

Chan, D. C., Watts, G. F., Barrett, P. H., & Burke, V. (2003). Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 96(6), 441–447. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg069>

Chen, S., Lin, G., You, X., Lei, L., Li, Y., Lin, M., Luo, K., & Yan, F. (2014). Hyperlipidemia causes changes in inflammatory responses to periodontal pathogen challenge: implications in acute and chronic infections. *Archives of oral biology*, 59(10), 1075–1084. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.06.004>

Chung, H., & Beretvas, S. N. (2012). The impact of ignoring multiple membership data structures in multilevel models. *The British journal of mathematical and statistical psychology*, 65(2), 185–200. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8317.2011.02023.x>

da Luz, P. L., Favarato, D., Faria-Neto, J. R., Jr, Lemos, P., & Chagas, A. C. (2008). High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 63(4), 427–432. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322008000400003>

Dahlgren, G., & Whitehead, M. (1991). Policies and Strategies to Promote Social Equity in Health Stockholm. Institute for Future Studies. Retrieved from: <https://core.ac.uk/download/pdf/6472456.pdf>

Eeg-Olofsson, K., Gudbjörnsdóttir, S., Eliasson, B., Zethelius, B., Cederholm, J., & NDR (2014). The triglycerides-to-HDL-cholesterol ratio and cardiovascular disease risk in obese patients with type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetes research and clinical practice*, 106(1), 136–144. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.07.010>

Eke, P. I., Page, R. C., Wei, L., Thornton-Evans, G., & Genco, R. J. (2012). Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *Journal of periodontology*, 83(12), 1449–1454. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110664>

Fenning, R. M., Steinberg-Epstein, R., Butter, E. M., Chan, J., McKinnon-Bermingham, K., Hammersmith, K. J., Moffitt, J., Shui, A. M., Parker, R. A., Coury, D. L., Wang, P. P., & Kuhlthau, K. A. (2020). Access to Dental Visits and Correlates of Preventive Dental Care in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 10.1007/s10803-020-04420-8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04420-8>

Gaziano, J. M., Hennekens, C. H., O'Donnell, C. J., Breslow, J. L., & Buring, J. E. (1997). Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation*, 96(8), 2520–2525. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.8.2520>

Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, 107(9), 1058–1070. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>

Giannini, C., Santoro, N., Caprio, S., Kim, G., Lartaud, D., Shaw, M., Pierpont, B., & Weiss, R. (2011). The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes care*, 34(8), 1869–1874. <https://doi.org/10.2337/dc10-2234>

Ginsberg H. N. (2000). Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of clinical investigation*, 106(4), 453–458. <https://doi.org/10.1172/JCI10762>

Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators (2015). 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* (London, England), 386(9995), 743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4)

Gomes-Filho, I. S., das Mercês, M. C., de Santana Passos-Soares, J., Seixas da Cruz, S., Teixeira Ladeia, A. M., Trindade, S. C., de Moraes Marcílio Cerqueira, E., Freitas Coelho, J. M., Marques Monteiro, F. M., Barreto, M. L., Pereira Vianna, M. I., Nascimento Costa, M., Seymour, G. J., & Scannapieco, F. A. (2016). Severity of Periodontitis and Metabolic Syndrome: Is There an Association?. *Journal of periodontology*, 87(4), 357–366. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150367>

Gorman, A., Kaye, E. K., Nunn, M., & Garcia, R. I. (2012). Changes in body weight and adiposity predict periodontitis progression in men. *Journal of dental research*, 91(10), 921–926. <https://doi.org/10.1177/0022034512457372>

Griffiths, R., & Barbour, S. (2010). Lipoproteins and lipoprotein metabolism in periodontal disease. *Clinical lipidology*, 5(3), 397–411.
<https://doi.org/10.2217/clp.10.27>

Groop, P. H., Forsblom, C., & Thomas, M. C. (2005). Mechanisms of disease: Pathway-selective insulin resistance and microvascular complications of diabetes. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, 1(2), 100–110.
<https://doi.org/10.1038/ncpendmet0046>

Grundey, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith, S. C., Jr, Spertus, J. A., Costa, F., American Heart Association, & National Heart, Lung, and Blood Institute (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112(17), 2735–2752.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>

Gurav A. N. (2012). Periodontitis and insulin resistance: casual or causal relationship?. *Diabetes & metabolism journal*, 36(6), 404–411.
<https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.6.404>

Helenius-Hietala, J., Suominen, A. L., Ruukonen, H., Knuuttila, M., Puukka, P., Jula, A., Meurman, J. H., & Åberg, F. (2019). Periodontitis is associated with incident chronic liver disease-A population-based cohort study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 39(3), 583–591.
<https://doi.org/10.1111/liv.13985>

Jepsen, S., Suvan, J., & Deschner, J. (2020). The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontology 2000*, 83(1), 125–153. <https://doi.org/10.1111/prd.12326>

Kang, H. T., Yoon, J. H., Kim, J. Y., Ahn, S. K., Linton, J. A., Koh, S. B., & Kim, J. K. (2012). The association between the ratio of triglyceride to HDL-C and insulin resistance according to waist circumference in a rural Korean population. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 22(12), 1054–1060.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.01.013>

Kim, J. S., Kang, H. T., Shim, J. Y., & Lee, H. R. (2012). The association between the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with insulin resistance (HOMA-IR) in the general Korean population: based on the National Health and Nutrition Examination Survey in 2007-2009. *Diabetes research and clinical practice*, 97(1), 132–138. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.04.022>

Kwon, Y. J., Park, J. W., Lim, H. J., Lee, Y. J., Lee, H. S., & Shim, J. Y. (2018). Triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio and its association with periodontal disease in Korean adults: findings based on the 2012-2014 Korean national health and nutrition examination survey. *Clinical oral investigations*, 22(1), 515–522. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2140-0>

Li, C., Ford, E. S., Meng, Y. X., Mokdad, A. H., & Reaven, G. M. (2008). Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity?. *Cardiovascular diabetology*, 7, 4.
<https://doi.org/10.1186/1475-2840-7-4>

Li, H. Y., Chen, B. D., Ma, Y. T., Yang, Y. N., Ma, X., Liu, F., Fu, Z. Y., Xie, X., Li, X. M., Pan, S., He, C. H., Zheng, Y. Y., Wu, Y., Tao, J., Dong, C. L., & Wu, T. T. (2016). Optimal cutoff of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio to detect cardiovascular risk factors among Han adults in Xinjiang. *Journal of health, population, and nutrition*, 35(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s41043-016-0067-8>

Malachias, MVB, Gomes, MAM, Nobre, F, Alessi, A, Feitosa, AD, & Coelho, EB. (2016). 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 2 - Diagnóstico e Classificação. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 107(3, Suppl. 3), 7-13.
<https://dx.doi.org/10.5935/abc.20160152>

McLaughlin, T., Reaven, G., Abbasi, F., Lamendola, C., Saad, M., Waters, D., Simon, J., & Krauss, R. M. (2005). Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease?. *The American journal of cardiology*, 96(3), 399–404. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.03.085>

Murguía-Romero, M., Jiménez-Flores, J. R., Sigrist-Flores, S. C., Espinoza-Camacho, M. A., Jiménez-Morales, M., Piña, E., Méndez-Cruz, A. R., Villalobos-Molina, R., & Reaven, G. M. (2013). Plasma triglyceride/HDL-cholesterol ratio, insulin resistance, and cardiometabolic risk in young adults. *Journal of lipid research*, 54(10), 2795–2799. <https://doi.org/10.1194/jlr.M040584>

Murphy, S. L., Xu, J., & Kochanek, K. D. (2013). Deaths: final data for 2010. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, 61(4), 1–117.

Nakarai, H., Yamashita, A., Takagi, M., Adachi, M., Sugiyama, M., Noda, H., Katano, M., Yamakawa, R., Nakayama, K., Takumiya, H., Nakai, Y., Taniguchi, A., & Nishimura, F. (2011). Periodontal disease and hypertriglyceridemia in Japanese subjects: potential association with enhanced lipolysis. *Metabolism: clinical and experimental*, 60(6), 823–829. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.07.034>

Oliveira, A. C., Oliveira, A. M., Oliveira, N., Oliveira, A., Almeida, M. Veneza, L. M., Oliveira, A. L., Adan, L., Ladeia, A. M. (2013) Is triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio a surrogates for insulin resistance in youth?, *Health*, 5(3), 481-485.
<https://doi.org/10.4236/health.2013.53066>

Page, R. C., & Eke, P. I. (2007). Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *Journal of periodontology*, 78(7 Suppl), 1387–1399.
<https://doi.org/10.1902/jop.2007.060264>

Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., Loos, B. G., Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report

of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of clinical periodontology*, 45 Suppl 20, S162–S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>

Rashid, S., Simms, A., Batin, P., Kurian, J., & Gale, C. P. (2015). Inequalities in care in patients with acute myocardial infarction. *World journal of cardiology*, 7(12), 895–901. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i12.895>

Rask-Madsen, C., & King, G. L. (2013). Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell metabolism*, 17(1), 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.11.012>

Rothman, K.J., Greenland, S., Lash, T.L. (2008). *Modern Epidemiology* (3rd ed.), Philadelphia, PA, 381-458p.

Sanz, M., Beighton, D., Curtis, M. A., Cury, J. A., Dige, I., Dommisch, H., Ellwood, R., Giacaman, R. A., Herrera, D., Herzberg, M. C., Könönen, E., Marsh, P. D., Meyle, J., Mira, A., Molina, A., Mombelli, A., Quirynen, M., Reynolds, E. C., Shapira, L., & Zaura, E. (2017). Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 44 Suppl 18, S5–S11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12682>

Sobral, André, & Freitas, Carlos Machado de. (2010). Modelo de organização de indicadores para operacionalização dos determinantes socioambientais da saúde. *Saúde e Sociedade*, 19(1), 35-47. <https://doi.org/10.1590/S0104-2902010000100004>

Söder, B., Jin, L. J., Klinge, B., & Söder, P. O. (2007). Periodontitis and premature death: a 16-year longitudinal study in a Swedish urban population. *Journal of periodontal research*, 42(4), 361–366. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2006.00957.x>

Teixeira, R. S., Arriaga, M. B., Terse-Ramos, R., Ferreira, T. A., Machado, V. R., Rissatto-Lago, M. R., Silveira-Mattos, P. S., Boa-Sorte, N., Ladeia, A., & Andrade, B. B. (2019). Higher values of triglycerides:HDL-cholesterol ratio hallmark disease severity in children and adolescents with sickle cell anemia. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 52(10), e8833. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20198833>

Turak, O., Afşar, B., Ozcan, F., Öksüz, F., Mendi, M. A., Yayla, Ç., Covic, A., Bertelsen, N., & Kanbay, M. (2016). The Role of Plasma Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio to Predict New Cardiovascular Events in Essential Hypertensive Patients. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 18(8), 772–777. <https://doi.org/10.1111/jch.12758>

Victora, C. G., Huttly, S. R., Fuchs, S. C., & Olinto, M. T. (1997). The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *International journal of epidemiology*, 26(1), 224–227. <https://doi.org/10.1093/ije/26.1.224>

Material Suplementar

Tabela 5 - Número (n) e percentual (%) das principais características dos participantes de acordo com a presença de periodontite grave. Feira de Santana, BA, Brasil. 2019. (n=518)

Características	Periodontite Grave		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Idade (Anos)			
<54 anos	112 (41,33)	159 (58,67)	<0,01
≥54 anos	48 (19,43)	199 (80,57)	
Sexo			
Masculino	47 (25,41)	138 (74,59)	0,04
Feminino	113 (33,93)	220 (66,07)	
Raça / Cor da Pele			
Branco	22 (26,83)	60 (73,17)	0,39
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)	0,61
<1 salário mínimo	39 (32,77)	80 (67,23)	
Densidade familiar (pessoas por domicílio)			
Até 3 pessoas	91 (31,06)	202 (68,94)	0,92
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			
Casado ou União Estável	84 (30,22)	194 (69,78)	0,72
Solteiro, Viúvo o Divorciado	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)	0,03
Bebe ou já consumiu	77 (35,98)	137 (64,02)	

(continua)

Características	Periodontite Grave		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Prática de atividade física			
Sim	60 (37,27)	101 (62,73)	0,03
Não	100 (30,89)	358 (69,11)	
Consulta com o dentista ao ano			
Nenhuma consulta	70 (31,53)	152 (68,47)	0,78
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)	0,02
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)	0,03
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			
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)	0,12
Não	150 (30,24)	346 (69,76)	
Doença Pulmonar			
Sim	8 (57,14)	6 (42,86)	0,03
Não	152 (30,16)	352 (69,84)	
Doença Cardiovascular			
Sim	16 (31,37)	35 (68,63)	0,94
Não	144 (30,84)	323 (69,16)	
Doença Renal			
Sim	9 (34,62)	17 (65,38)	0,67
Não	151 (30,69)	341 (69,31)	
Infecção Sistêmica			
Sim	14 (63,64)	8 (36,36)	<0,01
Não	146 (29,44)	350 (70,56)	
História de Acidente Vascular Cerebral – AVC			
Sim	11 (50,00)	11 (50,00)	0,05
Não	149 (30,04)	347 (69,96)	

(continua)

Características	Periodontite Grave		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Índice de Massa Corporal			
<25	76 (34,39)	145 (65,61)	0,14
≥25	84 (28,28)	213 (71,72)	
Colesterol LDL			
≤130 mg/dL	119 (33,62)	235 (66,38)	0,05
>130 mg/dL	41 (25,00)	123 (75,00)	
Colesterol Total			
≤190 mg/dL	100 (35,97)	178 (64,03)	0,01
>190 mg/dL	60 (25,00)	180 (75,00)	
Medicação para Colesterol e Triglicérides			
Sim	11 (28,95)	27 (78,05)	0,78
Não	149 (31,04)	331 (68,96)	
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)	0,27
≥102 ou ≥ 88 cm	65 (28,38)	164 (71,62)	
Pressão Arterial			
<85 ou <130 mmHg	83 (41,29)	118 (58,71)	<0,01
≥85 ou ≥130 mmHg	77 (24,29)	240 (75,71)	

(conclusão)

Tabela 6 - Número (n) e percentual (%) das principais características dos participantes de acordo com a presença de periodontite moderada. Feira de Santana, BA, Brasil. 2019. (n=651)

Características	Periodontite Moderada		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Idade (Anos)			
<54 anos	112 (33,14)	226 (66,86)	<0,01
≥54 anos	48 (15,38)	264 (84,62)	
Sexo			
Masculino	47 (24,23)	147 (75,77)	0,89
Feminino	113 (24,73)	344 (75,27)	
Raça / Cor da Pele			
Branco	22 (23,16)	73 (76,84)	0,73
Não Branco	138 (24,82)	418 (75,18)	
Nível de escolaridade			
>4 anos	123 (27,15)	330 (72,85)	0,02
Até 4 anos	37 (18,69)	161 (81,31)	
Renda familiar			
≥1 salário mínimo	121 (23,54)	393 (76,46)	0,23
<1 salário mínimo	39 (28,47)	98 (71,53)	
Densidade familiar (pessoas por domicílio)			
Até 3 pessoas	91 (22,86)	307 (77,14)	0,20
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			
Casado ou União Estável	84 (24,56)	258 (75,44)	0,99
Solteiro, Viúvo o Divorciado	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)	0,58
Bebe ou já consumiu	77 (25,58)	224 (74,42)	
Prática de atividade física			
Sim	60 (24,69)	183 (75,31)	0,96
Não	100 (24,51)	308 (75,49)	

(continua)

Características	Periodontite Moderada		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Consulta com o dentista ao ano			
Nenhuma consulta	70 (22,51)	241 (77,49)	0,24
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)	0,97
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)	0,46
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			
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)	0,98
Não	150 (24,59)	460 (75,41)	
Doença Pulmonar			
Sim	8 (57,14)	6 (42,86)	0,01
Não	152 (23,86)	485 (76,14)	
Doença Cardiovascular			
Sim	16 (18,18)	72 (81,82)	0,13
Não	144 (25,58)	419 (74,42)	
Doença Renal			
Sim	9 (16,67)	45 (83,33)	0,16
Não	151 (25,29)	446 (74,71)	
Infecção Sistêmica			
Sim	14 (42,42)	19 (57,58)	0,01
Não	146 (23,62)	472 (76,38)	
História de Acidente Vascular Cerebral – AVC			
Sim	11 (32,35)	23 (67,65)	0,28
Não	149 (24,15)	468 (75,85)	
Índice de Massa Corporal			
<25	76 (28,36)	192 (71,64)	0,06
≥25	84 (21,93)	299 (78,07)	

(continua)

Características	Periodontite Moderada		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Colesterol LDL			
≤130 mg/ dL	119 (25,27)	352 (74,73)	0,51
>130 mg/ dL	41 (22,78)	139 (77,22)	
Colesterol Total			
≤190 mg/ dL	100 (26,81)	273 (73,19)	0,12
>190 mg/ dL	60 (21,58)	218 (78,42)	
Medicação para Colesterol e Triglicérides			
Sim	11 (21,15)	41 (78,85)	0,55
Não	149 (24,81)	450 (75,13)	
Glicemia em jejum			
≤99 mg/ dL	97 (29,04)	237 (70,96)	0,01
>99 mg/ 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)	
Pressão Arterial			
<85 ou <130 mmHg	83 (29,75)	196 (70,25)	0,01
≥85 ou ≥130 mmHg	77 (20,70)	295 (79,30)	
(conclusão)			

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo buscou enfatizar a importância e aplicabilidade do diagnóstico laboratorial através dos biomarcadores e exames laboratoriais como recursos auxiliares em odontologia. Espera-se que as referências levantadas e compiladas nesse trabalho possam contribuir para melhor entendimento por parte de estudantes, profissionais e pesquisadores em relação a evolução do quadro clínico e o acompanhamento do tratamento em indivíduos portadores de periodontite.

O conhecimento sobre a solicitação racional e a interpretação de exames complementares permite maior cuidado na assistência odontológica possibilitando tomada de decisões antes, durante e após as intervenções clínicas de modo mais embasado. Cabe lembrar que condutas acertadas devem ser traçadas direcionando o tratamento e prevenindo também possíveis complicações sistêmicas, essa abordagem foi contemplada na revisão integrativa que culminou com a elaboração do primeiro produto da pesquisa.

Uma das limitações observadas na construção da revisão integrativa, considerando os aspectos metodológicos adotados, foi a impossibilidade em esgotar todas as referências já publicadas sobre o tema proposto, mas buscou-se dentro dos critérios de elegibilidade adotados as informações pertinentes para essa abordagem. Outra limitação desta revisão é a dificuldade em apresentar critérios padronizados em relação aos métodos adotados tanto para mensuração quanto para avaliação da qualidade dos testes (sensibilidade, especificidade, valor preditivo), definição de pontos de corte ou valores de referência considerando que existe uma diversidade de processos e metodologias para execução desses biomarcadores.

Em um segundo momento deste trabalho foi avaliada a associação existente entre periodontite e a razão entre os níveis séricos dos biomarcadores Triglicérides com a Lipoproteína de Alta Densidade (TG/HDL-C). Nessa pesquisa considerou-se os aspectos clínicos da doença, sua gravidade associados com os biomarcadores.

Os resultados deste estudo sugerem haver evidência da existência da associação positiva entre periodontite, e seus níveis moderado e grave, com a razão TG/HDL-C, sugerindo uma possível relação de efeito dose-resposta entre os níveis de gravidade da periodontite e a razão TG/HDL-C. Esses resultados apontam para a necessidade de mais investigações considerando que essa razão pode ser facilmente determinada

usando resultados do perfil lipídico convencional, aproximando cada vez mais a condição bucal com o controle, prevenção e tratamento precoce de agravos sistêmicos, tais como doenças aterogênicas e metabólicas.

O desenho de estudo transversal é uma limitação dessa investigação, pois não permite avaliar a antecedência temporal entre a exposição periodontite e o desfecho, a razão TG/HDL-C, no entanto este desenho representa um relevante gerador de hipótese para futuras investigações.

Diante do exposto, essa pesquisa evidenciou que a melhoria da condição bucal está diretamente relacionada com melhoria da saúde sistêmica. Avaliar e tratar de forma segmentada os indivíduos e não visualizar o organismo como um todo pode conduzir ao tratamento meramente parcial e não sobre a causa.

Por fim, essa proposta teve como finalidade oportunizar para estudantes, profissionais, professores e pesquisadores da área de saúde e em especial os dentistas, material de consulta para que seja utilizado nos mais diversos campos de atuação.

REFERÊNCIAS GERAIS

- AHMED, Y. F. *et al.* Erythrocyte sedimentation rate during steady state, painful crisis and infection in children with sickle cell disease. **Saudi Med J**, v. 21, n. 5, p. 461-463 2000.
- ALEGRE, S. M.; CARVALHO, O. M. F. Como diagnosticar e tratar anemias, **RBM**; v. 66, n. 8, p. 229-37, 2009.
- AL-ISA, M. *et al.* Effect of non-surgical periodontal therapy on the fibrinogen levels in chronic periodontitis patients. **Saudi Dent J**, v. 31, n. 2, p. 188-193, 2019. DOI: 10.1016/j.sdentj.2018.12.001.
- ALMEIDA, R. F. *et al.* Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, [s.l.], v. 22, n. 3, p. 379-90, maio, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.32385/rpmgf.v22i3.10250>.
- ALMEIDA, F. *et al.* Razão TG/HDL-c, indicadores antropométricos e bioquímicos de risco cardiovascular no renal crônico em tratamento conservador. **Nutr. clín. diet. hosp**, v. 37, n. 4, p. 10-16, 2017. DOI: 10.12873/374fortes.
- AMARAL, C. O. *et al.* Bases para Interpretação de Exames Laboratoriais na Prática Odontológica. **UNOPAR Científica. Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 16, n. 3, p. 229-237, 2014. DOI: <https://doi.org/10.17921/2447-8938.2014v16n3p%25p>
- AMARASENA, N. *et al.* Association between serum calcium and periodontal disease progression in non-institutionalized elderly, **Gerodontology**, v. 25, p. 245-250, 2008. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2007.00211.x.
- AMEEN, M, *et al.* Evaluation of cardiac biomarkers in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. **Int J Health Sci (Qassim)**, v. 14, n. 3, p. 26-32, 2020.
- AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANKS. **Hemoglobin screening/iron management**. Advancing Transfusion And Cellular Therapies Worldwide, 2016. Disponível em: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/donoreligibility/hsim/Pages/default.aspx>. Acesso em: 15 jul. de 2020.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care**, v. 40, s. 1, p. S11-S24, 2017. DOI: 10.2337/dc17-S005.
- ANDRADE, J. P. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.95, p. 1-51, 2010.
- ANDRIANKAJA, O. M. *et al.* Insulin resistance predicts the risk of gingival/periodontal inflammation. **J Periodontol**, v. 89, n. 5, p. 549-557, 2018. DOI: 10.1002/JPER.17-0384.

ANGST, P. D. M.; GOMES, S. C.; OPPERMAN, R. V. Do controle de placa ao controle do biofilme supragengival: o que aprendemos ao longo dos anos? **Revista Associação Paulista Cirurgiã Dentista**, v. 69, n. 3, p. 252-259, 2015.

ANOOP, K. *et al.* Prevalence and severity of periodontal disease in type 2 diabetes mellitus of Bareilly region (India). **Int J Med Sci Public Health**, v. 2, n. 1, p. 77-83 2013. DOI: 10.4103/0972-124X.107470.

ANUMOLU, V. N.; SRIKANTH, A.; PAIDI, K. Evaluation of the relation between anemia and periodontitis by estimation of blood parameters: A cross-sectional study. **J Indian Soc Periodontol**, v. 20, n. 3, p. 265-272, 2016. DOI: 10.4103/0972-124X.176392.

ARIYAMUTHU, V. K.; NOLPH, K. D.; RINGDAHL, B. E. Periodontal disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a review. **Cardiorenal Med**, v. 3, n. 1, p. 71-78, 2013. DOI: 10.1159/000350046.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Laboratório clínico - Requisitos e recomendações para o exame de urina**, NBR 15268:2005, p. 9, Brasil, 2005.

BACALL, N.S. Analisador automático hematológico e a importância de validar novos equipamentos em laboratórios clínicos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, n. 4, p. 218-220, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842009000400006>.

BAHEKAR, A.A., *et al.* The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. **Am Heart J**, v. 154, p. 830–837, 2007. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.06.037.

BAJKIN B.V., *et al.* Risk factors for bleeding after oral surgery in patients who continued using oral anticoagulant therapy. **J Am Dent Assoc**; v.146, n. 6, p. 375-81, 2015. DOI: 10.1016/j.adaj.2015.01.017.

BANSAL, T. *et al.* C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review. **J Clin Diagn Res**, v. 8, n. 7, p. ZE21-ZE24, 2014. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8355.4646.

BANU, S. *et al.* Correlation of Toll-like receptor 4, interleukin-18, transaminases, and uric acid in patients with chronic periodontitis and healthy adults. **J Periodontol.**, v. 86, n. 3, p. 431-9, 2015. DOI: 10.1902/jop.2014.140414.

BASTOS, C. B. **Interpretação clínica do hemograma (Parte I): série vermelha**. Goiania, 17 maio 2006. Educação & Medicina. Disponível em: <http://educacaoemedicina.blogspot.com/2006/05/interpretao-clnica-do-hemograma-parte.html>. Acesso em: 25 jun. 2020.

BATES, I. **Hematologia prática de Dacie e Lewis**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

BATISTA, D. R. M. R. *et al.* Microscopic evaluation of urinary sediment on routine urinalysis: comparison between two methods. **RBAC**. v. 51, n. 1, 2019. DOI: 10.21877/2448-3877.201900790.

BECKER, A.K. Interpretação da CBC. **J Chileno Ped**; v. 72, n. 5, 2001.

BERTRAM, M.Y.; VOS, T. Quantifying the duration of prediabetes. **Aust N Z J Public Health**, v. 34, p. 311-314, 2010. DOI: 10.1111/j.1753-6405.2010.00532.x.

BEZERRA, B. B.; SALLUM, E. A.; SALLUM, A. W. Obesity and periodontal disease: why suggest such relationship? An overview. **Braz. j. oral sci**, v. 6, n. 23, p. 1420-1422, Oct.-Dec. 2007. Disponível em: <https://www.fop.unicamp.br/bjos-new/index.php/bjos/article/view/907/760>. Acesso em: 01 abr. 2020

BHALODKAR, N. C.; BLUM, S.; ENAS, E. A. Accuracy of the Ratio of Triglycerides to High-Density lipoprotein Cholesterol for Predicting Low-Density Lipoprotein Cholesterol Particle Sizes, Phenotype B, and Particle Concentrations Among Asian Indians. **Am J Cardiol**, v. 97, p. 1007–1009, 2006. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.10.036.

BLACK, S.; KUSHNER, I.; SAMOLS, D. C-reactive Protein. **J Biol Chem**, v. 279, p. 48487–90, 2004. DOI: 10.1074/jbc.R400025200.

BOVET, P. *et al.*. The prediction of insulin resistance with serum triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol levels in an East African population. **Archives of internal medicine**, v. 166, n. 11, p. 1236–1237, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.11.1236-b>

BRAGA, S.; BRAGA, D.; SOARES, S. Diabetes Mellitus e Periodontite: um Caso de Saúde Oral. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v. 50, n. 2, p. 111-117, 2009. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1646-2890\(09\)70111-6](https://doi.org/10.1016/S1646-2890(09)70111-6).

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de apoio aos gestores do SUS**: organização da rede de laboratórios clínicos. Brasília, DF: Editora Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde. Súmula Normativa nº 11, que aborda sobre a solicitação dos exames laboratoriais/complementares previstos para dentistas. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF: Ministério da Saúde, 20 ago.2007a. Disponível em: http://www.ans.gov.br/texto_lei_pdf.php?id=1213. Acesso em: 02 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias**. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Departamento de Atenção Especializada. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_laboratorial_coagulopatias_plaquetopatias.pdf. Acesso em: 04 abr. 2020.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Projeto SB Brasil 2003**: condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003 resultados principais, Ministério da Saúde, Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **SB Brasil 2010**: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal resultados principais Ministério da Saúde, Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Dengue diagnóstico e manejo clínico**: Adulto e Criança, Ministério da Saúde, Brasília, DF: 3. ed., 2007b.

BRAY, C. *et al.* Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. **WMJ**, v. 115, n. 6, p. 317-321, 2016.

BRINTON, E.A.; EEISENBERG, S.; BRESLOW, J.L. Increased apo A-I and apo-AII fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia, **J Clin Invest**, v. 87, p. 536-44, 1991. DOI: 10.1172/JCI115028.

BUENO, A. C.; *et al.* Comparison of different criteria for periodontitis case definition in head and neck cancer individuals. **Supportive Care in Cancer**, v. 23, n. 9, p. 2599-604, 2015. DOI: 10.1007/s00520-015-2618-8.

BYUN, S.H., *et al.* Analyzing the Association between Hyperuricemia and Periodontitis: A Cross-Sectional Study Using KoGES HEXA Data. **Int J Environ Res Public Health**, v. 17, n. 13, p. 4777, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17134777.

CAMPANA, G. A.; OPLUSTIL, C. P.; FARO, L. B. Tendências em medicina laboratorial. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, v. 47, n. 4, p. 399-408, Aug, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000400003>.

CAMPOS, C.C., *et al.* **Manual prático para o atendimento odontológico dos pacientes com necessidades especiais**. 2. ed. Goiânia: FOUG; 2009. Disponível em: https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/133/o/Manual_corrigido-.pdf. Acesso em: 04 jun. 2020.

CARRIZALES-SEPÚLVEDA, E. F. *et al.* Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. **Heart Lung Circ**, v. 27, n. 11, p. 1327-1334, 2018. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.05.102.

CARVALHO, R. W. F. *et al.* O paciente cirúrgico. Parte II. **Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac**, v. 11, n. 1, p. 9-12, 2011. Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/rctbmf/v11n1/a07v11n1.pdf>. Acesso em: 04 mar. 2020.

CAÚLA, A. L. *et al.* The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. **J Clin Periodontol**, v. 41, p. 875–882, 2014. DOI: 10.1111/jcpe.12290.

CAÚLA, A. L., *et al.* Serum creatinine and alkaline phosphatase levels are associated with severe chronic periodontitis. **J Periodontal Res**, v. 50, n. 6, p. 793-797, 2015. DOI: 10.1111/jre.12266.

CHAMBRONE L, F., *et al.* Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. **J Clin Periodontol**, v. 40, n. 5, p. 443-456, 2013. DOI: 10.1111/jcpe.12067.

CHAN, D. C., *et al.* Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. **QJM**, v. 96, n. 6, p. 441-447, 2003. DOI: 10.1093/qjmed/hcg069.

CHANDAK, L.G. *et al.* Correlation of periodontitis with mandibular radiomorphometric indices, serum calcium and serum estradiol in postmenopausal women: A case-control study. **Indian J Dent Res**, v. 28, n. 4, p. 388-394, 2017. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_532_16.

CHANDY, S. *et al.* Evaluation of C-Reactive Protein and Fibrinogen in Patients with Chronic and Aggressive Periodontitis: A Clinico-Biochemical Study. **J Clin Diagn Res**, v. 11, n. 3, p. ZC41-ZC45, 2017. DOI:10.7860/JCDR/2017/23100.9552.

CHAPPLE, I. L.; MILWARD, M. R.; DIETRICH, T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. **J Nutr**, v. 137, n. 3, p. 657-64, 2007. DOI: 10.1093/jn/137.3.657

CHEN, L. *et al.* Association of Periodontal Parameters With Metabolic Level and Systemic Inflammatory Markers in Patients With Type 2 Diabetes. **J Periodontol**, v. 81, n. 3, p. 364-71, 2010. DOI: 10.1902/jop.2009.090544.

CHOLEWA, M.; MADZIARSKA, K.; RADWAN-OCZKO, M. The association between periodontal conditions, inflammation, nutritional status and calcium-phosphate metabolism disorders in hemodialysis patients. **J. Appl. Oral Sci.**, Bauru , v. 26, e20170495, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0495>

CODAGNONE, F. T., *et al.* The use of indicators in the pre-analytical phase as a laboratory management tool. **J Bras Patol Med Lab**, v. 50, n. 2, p. 100-04, 2014. DOI: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20140002>.

COMAR, S. R. *et al.* Avaliação do desempenho analítico do coagulômetro automatizado Sysmex® Ca-1500: experiência do Hospital de Clínicas da UFPR. **RBAC**, v. 43, n. 3, p. 237-44, 2011.

CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA. Cirurgiões-Dentistas já têm autonomia para solicitar exames laboratoriais e de imagem. **Notícias** 04 de julho de 2011. Disponível em <http://website.cfo.org.br/cirurgioes-dentistas-ja-tem-autonomia-para-solicitar-exames-laboratoriais-e-de-imagem/>. Acesso em: 04 jul. 2020.

CUTLER, C. W. *et al.* Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? **J Periodontol**, v. 70, p. 1429-34, 1999. DOI: 10.1902/jop.1999.70.12.1429.

DAHLGREN G.; WHITEHEAD, M. **Policies and Strategies to Promote Social Equity in Health Stockholm**. [s.l.]: Institute for Future Studies, 1991. ISSN: 1652-120X Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/6472456.pdf>. Acesso em: 04 abr. 2020.

DALTON, R. N. Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 1, p. 08-11, Feb, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000100001>.

DANTAS, A. K.; DEBONI, M, C. Z.; PIRATININGA, J. L. Cirurgias odontológicas em usuários de anticoagulantes orais. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 31, n. 5, p. 337-40, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000071>.

DE WET, L. M.; SLOT, D. E.; VAN DER WEIJDEN, G. A.. Supportive periodontal treatment: Pocket depth changes and tooth loss. **International Journal of Dental Hygiene**, v. 16, n. 2, p. 210–218, 2018. DOI: 10.1111/idh.12290

DELIMA, A. J, *et al.* Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 28, p. 233–40, 2001. DOI: 10.1034/j.1600-051x.2001.028003233.x.

DEMMER, R. T.; DESVARIEUX, M. Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter. **J Am Dent Assoc**, v. 137, p. 14S-38S, 2006. Disponível em: <https://jada.ada.org/action/showPdf?pii=S0002-8177%2814%2962727-6>. Acesso em: 04 abr. 2020.

DEMMER, R. T.*et al.* The subgingival microbiome, systemic inflammation and insulin resistance: The Oral Infections, Glucose Intolerance and Insulin Resistance Study. **J Clin Periodontol**, v. 44, n. 3, p. 255-265, 2017. DOI: 10.1111/jcpe.12664.

DIEHL, L. A. Diabetes: hora de rever as metas?. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, n. 7, p. 545-549, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000700008>.

DIETRICH, T. *et al.* Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. **Am J Clin Nutr**, v. 80, p. 108–13, 2004. DOI: 10.1093/ajcn/80.1.108. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2007.01141.x

DU, L.; FENG, R.; GE, S. PTH/SDF-1 α cotherapy promotes proliferation, migration and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells. **Cell Prolif**, v. 49, n. 5, p. 599-608, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/cpr.12286>.

DUVINA, M. *et al.* Biochemical markers as predictors of bone remodelling in dental disorders: a narrative description of literature. **Clin Cases Miner Bone Metab**, v. 9, n. 2, p. 100-106, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3476527/>. Acesso em: 08 jun. 2020.

EEG-OLOFSSON, K., *et al.* The triglycerides-to-HDL-cholesterol ratio and cardiovascular disease risk in obese patients with type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). **Diabetes research and clinical practice**, v. 106, n. 1, p. 136–144, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.07.010>

EKE, P. I. *et al.* Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. **Journal of periodontology**, v. 83, n. 12, p. 1449–54, dez. 2012. DOI: [10.1902/jop.2012.110664](https://doi.org/10.1902/jop.2012.110664)

ELIAS R.; CHRISTOFARO, M.; HID, F. B. **Atendimento odontológico ao paciente portador de doença de Von Willebrand**, CISPRe. 04 abr. 2004. Disponível em: http://www.cispre.com.br/acervo_detalhes.asp?Id=26. Acesso em: 05 maio 2020.

ENGBRETSON, S. P. *et al.* The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 310, n. 23, p. 2523–2532, 2013. DOI: [10.1001/jama.2013.282431](https://doi.org/10.1001/jama.2013.282431).

ERCOLE, F. F; DE MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. T. C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Rev Min Enferm**, v. 18, n. 1, p. 1–260, jan/mar, 2014. Disponível em: <https://www.reme.org.br/artigo/detalhes/904>. Acesso em: 27 mar. 2020.

EVIA, R.B. Utilización inapropiada del laboratorio clínico. **Rev Mex Patol Clin**, v. 50, n. 4, p. 209–223, 2003. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2003/pt034e.pdf>. Acesso em: 24 fev. 2020.

EXPERT GROUP ON BIOMARKERS. Biomarkers in cardiology-part 1-in heart failure and specific cardiomyopathies. **Arq Bras Cardiol**, v. 103, n. 6, p. 451–459, 2014.

FAILACE, R. **Hemograma**: manual de interpretação. 6. ed., Porto Alegre: Artmed, 2015.

FAILACE, R.; PRANKE, P. Avaliação dos critérios de liberação direta dos resultados de hemogramas através de contadores eletrônicos. **Rev. Bras Hematol Hemoter**, v. 26, n. 3, p. 159, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842004000300004>.

FALUDI, A.A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose 2017 **Arq Bras Cardiol**, v. 109, n. 2, s. 1, p. 1–76, 2017.

FEINGOLD, K. R. *et al.* The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. In: Endotext. South Dartmouth (MA): **MDText.com, Inc.**; v. 8, Jan, 2019.

FENTOGLU, O. *et al.* Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment. **Oral Dis**, v. 18, p. 299–306, 2012. DOI: [10.1111/j.1601-0825.2011.01880.x](https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01880.x).

FENTOGLU, O., *et al.* Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. **J Periodontol**, v. 80, p. 267–73, 2009. DOI: 10.1902/jop.2009.080104.

FERNANDES, K. S. **Manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia**. 2010. Dissertação (Mestrado em Odontologia). Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

FISCHBACH, F.T. **Manual de enfermagem: exames laboratoriais e diagnósticos**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

FLANDERS, M. M., *et al.* Evaluation and performance characteristics of the STA-R coagulation analyzer. **Clin Chem**, v. 48, n. 9, p. 1622-4, 2002.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Requirements for Blood and Blood Components Intended for Transfusion or for Further Manufacturing Use. **Federal Register**, v. 80, n. 99, p. 29841-906, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003966/>. Acesso em: 25 abr. 2020.

FORSTER, R. J.; BERTONCELLO, P.; KEYES, T. E. Electrogenerated Chemiluminescence. **Annual Review of Analytical Chemistry**, v. 2, n. 1, p. 359-385, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-060908-155305>.

FRANCISCO, G.; HERNÁNDEZ, C.; SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. **Clin Chim Acta**, v. 369, p. 1-16, 2006. DOI: 10.1016/j.cca.2005.12.027.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v. 18, p. 499-502, 1972.

FROHLICH, J.; DOBIÁSOVÁ, M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. **Clinical chemistry**, v. 49, n. 11, p. 1873–1880, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.022558>

FURUTA, M. *et al.* Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. **Acta Odontol Scand**, v. 68, p. 27–33, 2010. DOI: 10.3109/00016350903291913.

GALO, A.L.; COLOMBO, M. F. Espectrofotometria de longo caminho óptico em espectrofotômetro de duplo-feixe convencional: uma alternativa simples para investigações de amostras com densidade óptica muito baixa. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 488-492, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422009000200036>.

GANI, D.K. *et al.* Evaluation of C-reactive protein and interleukin-6 in the peripheral blood of patients with chronic periodontitis. **J Ind Soc Periodontol**, v. 13, n. 2, p. 69-74, 2009. DOI: 10.4103/0972-124X.55840.

GAZIANO, J.M., *et al.* Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. **Circulation**, v. 96, p. 2520–2525, 1997. DOI: 10.1161/01.cir.96.8.2520.

GELONEZE, B. *et al.* HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 2, p. 281-287, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000200020>.

GERSTEIN, H.C. *et al.* Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. **JAMA**, v. 286, p. 421–426, 2001. DOI: 10.1001/jama.286.4.421.

GESSER, H. C.; PERES, M. A.; MARCENES, W. Condições gengivais e periodontais associadas a fatores socioeconômicos. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, n. 3, p. 289–293, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102001000300012>.

GHARBI, A., *et al.* Biochemical parameters and oxidative stress markers in Tunisian patients with periodontal disease. **BMC Oral Health**, v. 19, n. 1, p. 225, 2019. DOI: 10.1186/s12903-019-0912-4.

GIANNINI, C. *et al.*, The Triglyceride-to-HDL Cholesterol Ratio. **Diabetes Care** v. 34, p. 1869–1874, 2011. DOI: 10.2337/dc10-2234.

GIBERT, P. *et al.* Alkaline phosphatase isozyme activity in serum from patients with chronic periodontitis. **Journal of periodontal research**, v. 38, n. 4, p. 362-65, 2003. DOI: 10.1034/j.1600-0765.2003.00388.x.

GINER J.D. *et al.* Atualize cirurgia oral em pacientes anticoagulados. **Ver Esp Oral Surg Maxillofac**, v. 25, n. 5, 2003.

GLURICH, I. *et al.* Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 9, n. 2, p. 425-32, 2002. DOI: 10.1128/CDLI.9.2.425-432.2002.

GODINHO, E.L. *et al.* No association between periodontal disease and GHQ-12 in a Brazilian Police population. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, v. 16, n. 6, p. e857–63, set, 2011. DOI: 10.4317/medoral.17173.

GOMES FILHO, I. S. *et al.* Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. **Journal of clinical periodontology**, v. 34, n. 11, p. 957–63, nov. 2007.

GOMES FILHO, I.S. *et al.* Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. **J Periodontol**, v. 82, p. 969–78, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100511>

GORMAN, A., *et al.* Changes in body weight and adiposity predict periodontitis progression in men. **J Dent Res**, v. 91, n. 10, p. 921-926, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034512457372>.

GREER, J. P. *et al.* **Wintrobe's Clinical Hematology**. 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health, 2014.

GRIFFITHS, R.; BARBOUR, S. Lipoproteins and lipoprotein metabolism in periodontal disease. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 5, n. 3, p. 397–411, 2010. DOU: 10.2217/clp.10.27.

GROTTO, H. Z. W. O hemograma: importância para a interpretação da biópsia. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 31, n. 3, p. 78-82, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000045>.

GRUNDY, S. M., *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, **National Heart, L. n., and Blood Institute**, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2005. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.

GURAV, A.N. Periodontitis and insulin resistance: casual or causal relationship? **Diabetes Metab J**, v. 36, n. 6, p. 404–411, 2012. DOI: 10.4093/dmj.2012.36.6.404. hallmark disease severity in children and adolescents with sickle cell anemia. **Braz J Med Biol Res**, v. 52, n. 10, p. e8833, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20198833>

HAN, K. *et al.* Association of Periodontitis With Urinary Albumin Excretion in Korean Adults With Diabetes: The 2012 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 42, p. e1839, 2015. DOI: 10.1097/MD.0000000000001839.

HANNON, T. S. *et al.* Use of markers of dyslipidemia to identify overweight youth with insulin resistance. **Pediatr Diabetes**, v. 7, p. 260-6, 2006. DOU: 10.1111/j.1399-5448.2006.00199.x.

HEGDE, S *et al.* Obesity and its association with chronic periodontitis: A cross-sectional study. **J Educ Health Promot**, v. 8, p. 222, 2019. DOU: 10.4103/jehp.jehp4019.

HELENIUS-HIETALA, J. *et al.* Periodontitis is associated with incident chronic liver disease-A population-based cohort study. **Liver Int**, v. 39, n. 3, p. 583-591, 2019. DOU: 10.1111/liv.13985.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. **Fundamentos de Hematologia**. [s.l.]: Artmed, 6. ed., 2013.

HOLICK, M. F. *et al.* Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, p. 3215-24, 2005. DOU: 10.1210/jc.2004-2364.

HUTTER, J. W., *et al.* Lower numbers of erythrocytes and lower levels of hemoglobin in periodontitis patients compared to control subjects. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 28, n. 10, p. 930–936, 2001. DOU: 10.1034/j.1600-051x.2001.028010930.x.

ISLAM, S.K. *et al.* Association of periodontitis with insulin resistance, β -cell function, and impaired fasting glucose before onset of diabetes. **Endocr J**, v. 62, n. 11, p. 981-989, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0350>.

JACOBS JUNIOR, D.R.; CROW, R.S. Subclinical Cardiovascular Disease Markers Applicable to Studies of Oral Health Multiethnic Study of Atherosclerosis. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** v. 1098, p. 269–287, 2007. DOI: 10.1196/annals.1384.029.

JEPPESEN, J., *et al.* Triglycerides concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study, **Circulation**, v. 97, p. 1029-36, 1998. DOI: 10.1161/01.cir.97.11.1029.

JILKA, R. L. *et al.* Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. **J Clin Invest**, v. 104, p. 439–446, 1999. DOI: 10.1172/JCI6610.

JOSEPH, R. *et al.* Low levels of serum Vitamin D in chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus: A hospital-based cross-sectional clinical study. **J Indian Soc Periodontol**, v. 19, n. 5 p. 501-6, 2015. DOI: 10.4103/0972-124X.167162.

JOSHIPURA, K.J. *et al.* Longitudinal association between periodontitis and development of diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 141, p. 284-293, 2018. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.04.028.

KANG, H. T. *et al.* The association between the ratio of triglyceride to HDL-C and insulin resistance according to waist circumference in a rural Korean population. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 22, p. 1054-1060, 2012. DOI: 10.1016/j.numecd.2011.01.013.

KAPELLAS, K. *et al.* Periodontal therapy and glycaemic control among individuals with type 2 diabetes: reflections from the PerioCardio study. **Int J Dent Hygiene**, v. 15, n. 4, p. 42-5, 2017. DOI: 10.1111/idh.12234.

KASSEBAUM, N. J. *et al.* Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Metaregression. **Journal Of Dental Research**, v. 93, n. 11, p. 1045-1053, 2014. DOI: 10.1177/0022034514552491.

KATZ, J. *et al.* Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels. **J. Periodontol**, n. 73, p. 494-500, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.5.494>.

KHOCHT, A *et al.* Neutrophil function and periodontitis in alcohol-dependent males without medical disorders. **J Int Acad Periodontol**, v. 15, n. 3, p. 68-74, 2013.

KIM, J. S. *et al.* The association between the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with insulin resistance (HOMA-IR) in the general Korean population: based on the National Health and Nutrition Examination Survey in 2007-2009. **Diabetes research and clinical practice**, v. 97, n. 1, p. 132–138, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.04.022>.

KIMAK, A. *et al.* Lipids and lipoproteins and inflammatory markers in patients with chronic apical periodontitis. **Lipids in Health and Disease**, v. 14, p. 162, 2015. DOI: 10.1186/s12944-015-0156-5.

KIRAN, M. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. **J Clin Periodontol**, v. 32, p. 266-272, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00658.x>.

KOCHER, T, *et al.* Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. **Periodontol 2000**, v. 78, n. 1, p. 59-97, 2018. DOI:10.1111/prd.12235.

KONG, X. *et al.* Mineral and bone disorder in Chinese dialysis patients: a multicenter study. **BMC Nephrol** v. 21, n. 13, p. 116, 2012. DOI: 10.1186/1471-2369-13-116.

KRUSE-LOESLER, B.; KELKER, M.; KLEINHEINZ, J. Comparison of laboratory and immediate diagnosis of coagulation for patients under oral anticoagulation therapy before dental surgery. **Head & Face Medicine**, v. 29, p. 1-12, 2005. DOI: 10.1186/1746-160X-1-12.

KSHIRSAGAR, A. V., *et al.* Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 45, p. 650–657, 2005. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.12.009.

KUMAR, B. P. *et al.* Association of chronic periodontitis with white blood cell and platelet count - A Case Control Study. **J Clin Exp Dent**, v. 6, n. 3, p. 214-217, 2014. DOI: 10.4317/jced.51292.

KWON, Y. J. *et al.* Triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio and its association with periodontal disease in Korean adults: findings based on the 2012-2014 Korean national health and nutrition examination survey. **Clin Oral Investig**, v. 22, n. 1, p. 515-522, 2018. DOI:10.1007/s00784-017-2140-0.

LEITE, A. C. E. *et al.* Effects of periodontal therapy on white blood cell count and levels of transforming growth factor beta in serum of subjects with severe periodontitis. **Cell. Mol. Biol**, v. 61, n. 1, p. 72-80, 2015.

LEITE, S. A. M. *et al.* The effect of nonsurgical periodontal therapy on hepcidin and on inflammatory and iron marker levels. **Braz. Oral Res**, v. 9, p. 33-55 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0055>.

LEVEY, A. S. *et al.* Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. **Clin Chem**, v. 53, p. 766-72, 2007. DOI: 10.1373/clinchem.2006.077180.

LI, C. *et al.* Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity?. **Cardiovascular diabetology**, n. 7, v. 4, p. 1-9, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-7-4>

LI, H. et al. Optimal cutoff of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio to detect cardiovascular risk factors among Han adults in Xinjiang. **J Health Popul Nutr** v. 35, n. 30, p. 1-9, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41043-016-0067-8>

LICHTMAN, M.A.; WILLIAMS, W.J. **Manual de hematologia de Williams**. 6. ed Porto Alegre: Artmed, 2005.

LILJESTRAND, J. M. et al. Immunologic burden links periodontitis to acute coronary syndrome. **Atherosclerosis**, v. 268, p. 177-184, 2018. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.007.

LINDEN, G. J. et al. Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 35, p. 741-747, 2008. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01288.x.

LIU, K. et al. Elevated plasma calcifediol is associated with aggressive periodontitis. **J Periodontol**, v. 80, p. 1114–20, 2009. DOI: 10.1902/jop.2009.080675.

LOBÃO, W. J. M. et al. Relationship between periodontal outcomes and serum biomarkers changes after non-surgical periodontal therapy. **An Acad Bras Cienc**, v. 91, n. 2, p. e20170652, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920170652>.

LOBO, V. et al. Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health. **Pharmacogn Rev**, v. 4, n. 8, p. 118–126, 2010. DOI: 10.4103/0973-7847.70902.

LOO, W.Y., et al. Comparing serum levels of cardiac biomarkers in cancer patients receiving chemotherapy and subjects with chronic periodontitis. **J Transl Med**, v.10, s. 1, p. 5, 2012. DOI: 10.1186/1479-5876-10-S1-S5.

LÓPEZ, N. J., et al. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: A controlled clinical trial. **J Periodontol**, v. 83, p. 267–78, 2012. DOI: 10.1902/jop.2011.110227.

LÓPEZ, N. J.; CHAMORRO, A.; LLANCAQUEO, M. Atherosclerosis en sujetos con periodontitis. **Revista Medica de Chile**, v. 139, n. 6, p. 717-724, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000600004>.

LOPEZ, R. et al. Serum levels of C-reactive protein in adolescents with periodontitis. **J Periodontol**, v. 82, p. 543–49, 2011. DOI: 10.1902/jop.2010.100334.

LORENZI, T.F. **Atlas de Hematologia**: Clínica Hematológica Ilustrada. São Paulo: Guanabara, 2006.

LOSSDÖRFER, S.; GÖTZ, W.; JÄGER, A. Parathyroid hormone modifies human periodontal ligament cell proliferation and survival in vitro. **J Periodontal Res**, v. 41, p. 519–526, 2006. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2006.00899.x.

LUZ, P. L. *et al.* High ratio of triglycerides to hdl-cholesterol predicts extensive coronary disease. **CLINICS**, v. 64, p. 427-32, 2008. DOI: 10.1590/s1807-59322008000400003.

LUZ, P. L., *et al.* Comparison of sérum lipid values in patients with coronary artery disease at <50, 50 to 59, 60 to 69, and >70 years of age, **Am J Cardiol**, v. 96, p. 1640-3, 2005. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.080.

MABOUDI, A. *et al.* Relation between Periodontitis and Prediabetic Condition. **J Dent (Shiraz)**, v. 20, n. 2, p. 83-89, 2019. DOI:10.30476/DENTJODS.2019.44928

MAGALHÃES, S. M. M. Síndromes mielodisplásticas: diagnóstico de exclusão. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 28, n. 3, p. 175-77, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842006000300004>.

MANN, V.S. *et al.* Estimation and Comparison of Erythrocyte and Hemoglobin Levels in Subjects with Healthy Periodontium and Chronic Periodontitis **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, v. 17, n. 1, p. e3761, 2017. DOI:<http://dx.doi.org/10.4034/PBOCI.2017.171.41>.

MARFIL-ÁLVAREZ, R. *et al.* Acute myocardial infarct size is related to periodontitis extent and severity. **J Dent Res**, v. 93, n. 10, p. 993-998, 2014. DOI: 10.1177/0022034514548223.

MARION, M. *et al.* Ácido úrico como fator de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. **Rev. Bras. Farm.** V. 92, n. 1, p. 3-8, 2011. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2011-92-1-1.pdf>. Acesso em: 21 maio 2020.

MARTINS, M. V. *et al.* Associação entre razão Triglicerídeos e HDL-colesterol e fatores de risco cardiovascular em idosos atendidos na estratégia saúde da família de Viçosa, MG. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, v. 20, n. 2, p. 236-243, 2017. <https://doi.org/10.1590/1981-22562017020.160059>.

MATOS, J. F. *et al.* Índice de anisocitose eritrocitária (RDW): diferenciação das anemias microcíticas e hipocrômicas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 2, p. 120-123, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000200009>.

MATTHEWS, D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985. DOI: 10.1007/BF00280883.

MCLAUGHLIN, T. *et al.* Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? **Am J Cardiol**, v. 96, p. 399-404, 2005. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.03.085.

MCLAUGHLIN, T. *et al.* Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. **Ann Intern Med**, v. 139, p. 802-9, 2003. DOI: 10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00007.

MCPHERSON, R. PINCUS, M. **HENRY'S Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods**, 22nd ed., [s.l.]. Saunders Company, 2011.

MEALEY, B. L.; ROSE, L. F. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. Current opinion in endocrinology. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v. 5, n. 2, p. 135-41, 2008. DOI: 10.1097/MED.0b013e3282f824b7.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVAO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto enferm.**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.

MIGUEL, F. B. *et al.* O papel da IL-1 β em pacientes com comprometimento periodontal. **R. Ci. méd. biol.** v. 2, n. 2, p. 257–262, 2003. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/20335/1/R.%20%20Ci.%20m%C3%A9d.%20biol.%20v.2%20n.2%202-2003.pdf>. Acesso em: 01 maio 2020.

MORITA, T. *et al.* Serum γ -glutamyltransferase level is associated with periodontal disease independent of drinking habits in Japanese adults. **Med Sci Monit.**; v. 20, p. 2109-2116, 2014. DOI: 10.12659/MSM.891204.

MORROW, D. A. *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. **Clin Chem**, v. 53, n. 4, p. 552-74, 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182882.

MURGUÍA-ROMERO, M. *et al.* Plasma triglyceride/HDL-cholesterol ratio, insulin resistance, and cardiometabolic risk in young adults. **Journal of lipid research**, n. 54, v. 10, p. 2795–2799, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M040584>

MUSALAI AH, S. V. V. S. *et al.*, Evaluation of nonsurgical periodontal therapy in chronic periodontitis patients with anemia by estimating hematological parameters and high-sensitivity C-reactive protein levels. **J Pharm Bioallied Sci**, v. 6, s. 1, p. S64-S69, 2014. DOI: 10.4103/0975-7406.137390.

NAKAMURA, M.; SLOTS, J. Salivary enzymes. Origin and relationship to periodontal disease. **J Periodontal Res**, v. 18, n. 6, p. 559-569, 1983. DOI: 10.1111/j.1600-0765.1983.tb00393.x.

NAOUM, P.C.; NAOUM, F.A. **Hematologia laboratorial eritrócitos**. 2 ed. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia, , 2008.

NAOUM, P.F., **Métodos de Avaliação Laboratorial**. Academia de Ciência. [201-?]. Disponível em <http://www.ciencianews.com.br/aulavirt/metodos.pdf>. Acessado em: 14 jul. 2020.

NARUISHI, K. *et al.* Association between periodontal condition and kidney dysfunction in Japanese adults: A cross-sectional study. **Clin Exp Dent Res**, v. 2, n. 3, p. 200-207, 2016. DOI: 10.1002/cre2.39.

NAZIR, M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. **International Journal of Health Sciences**, v. 1, n. 2, p. 72-80, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426403/>. Acesso em: 03 jun. 2020.

NERY, R. A. *et al.* Ácido úrico e reparação tecidual. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 28, n. 4, p. 290-292, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0102-6720201500040018>.

NETTO, A. P. *et al.* Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, v. 45, n. 1, p. 31-48, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442009000100007>.

NEWBY, L. K. *et al.* ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. **J Am Coll Cardiol**, v. 60, n. 23, p. 2427-63, 2012. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.969.

NILSSON, M.; KOPP, S. Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis. **J Periodontol**, v. 79, p. 1689-96, 2008. DOI: 10.1902/jop.2008.070599.

NORDESTGAARD, B. G. *et al.* European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as cardiovascular risk factor: current status. **Eur Heart J**, v. 31, n. 23, p. 2844-53, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>.

NORMAN, C. *et al.* Modulation of the rate of cardiac muscle contraction by troponin C constructs with various calcium binding affinities. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, n. 4, p. H2580-7, 2007. DOI: 10.1152/ajpheart.00039.2007.

OLIVEIRA, A. C. *et al.* Is triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio a surrogates for insulin resistance in youth?. **Health**, v. 5, n. 3, p. 481-485, 2013. DOI: [doi:10.4236/health.2013.53066](https://doi.org/10.4236/health.2013.53066).

OLIVEIRA, M. T. G. *et al.* Association between Periodontitis and Hyperglycemia. **Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 66, n. 3, p. 199-204, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-863720180003000013217>.

ORTEGA, D. R.; DELGADO, M. E. G.; GONZÁLEZ, O. J. C. El laboratorio clínico en odontología. The clinical laboratory in dentistry. **Revista ADM**, v. 76, n. 1, p. 20-25, 2019. Disponível em: <https://www.odontologos.mx/publicaciones/publicaciones/El%20laboratorio%20clinico%20en%20odontologia.pdf>. Acesso em 12 dez. 2020.

PABOLU, C.M. *et al.* Evaluation of the effect of one stage versus two stage full mouth disinfection on C-reactive protein and leucocyte count in patients with chronic periodontitis. **J Indian Soc Periodontol**, v. 17, n. 4, p. 466-471, 2013. DOI: 10.4103/0972-124X.118318.

PAGE, R. C.; EKE, P. I. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. **Journal of periodontology**, v. 78, n. 7, p. 1387–99, 2007. DOI: 10.1902/jop.2007.060264.

PALANIAPPAN, L. P. *et al.* Lipoprotein abnormalities are associated with insulin resistance in South Asian Indian women. **Metabolism**, v. 56, p. 899-904, 2007. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.01.020.

PANICHI, V. *et al.* The link of biocompatibility to cytokine production. **Kidney Int**, v. 58, p. S96–103, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.07612.x>.

PASSOJA, A., *et al.* Serum interleukin-6 may modulate periodontal inflammation in type 1 diabetic subjects. **J Clin Periodontol**, v. 38, n. 8, p. 687-693, 2011.

PASSOS, J. D. S. *et al.* Osteoporose e seus efeitos na condição periodontal : abordagem teórica e proposta de modelo conceitual. **R. Periodontia**, v. 20, n. 1, p. 38-47, 2010. Disponível em: <https://www.yumpu.com/pt/document/read/25734183/osteoporose-e-seus-efeitos-na-condicao-periodontal-revista-sobrape>. Acesso em 25 mar. 2020.

PATEL, S.; PERRY, M. M.; SPOLARICH, A. E. Oral surgery in a patient with cirrhosis and thrombocytopenia: a case report. **Spec Care Dentist**, v. 36, n. 2, p. 93-98, 2016. DOI: 10.1111/scd.12150.

PAYNE, J. B. *et al.* Serum bone biomarkers and oral/systemic bone loss in humans. **J Dent Res**, v. 90, n. 6, p. 747-751, 2011. DOI: 10.1177/0022034511402993.

PINHO, M. N. *et al.* Relationship Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis and the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment. **Braz Dent J**, v. 20, n. 5, p. 355-364, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-64402009000500001>.

PINHO, R. C. M. *et al.* Levels of serum sclerostin, metabolic parameters, and periodontitis in postmenopausal women with diabetes. **Special Care in Dentistry**, v. 37, n. 6, p. 282-289, 2017. DOI: 10.1111/scd.12250.

PLEBANI, M. Charting the course of medical laboratories in a changing environment. **Clin Chim Acta**, v. 319, n. 2, p. 87-100, 2002. DOI: 10.1016/s0009-8981(02)00028-1.

PLEBANI, M. Harmonization in laboratory medicine: more than clinical chemistry?. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 56, n. 10, p. 1579-1586, 2018. DOI: 10.1515/cclm-2017-0865.

PLEBANI, M.; PIVA, E.. Erythrocyte sedimentation rate: use of fresh blood for quality control. **Am J Clin Pathol**, v. 117, n. 4, p. 621-6, 2002. DOI: 10.1309/QB1G-6FRR-DNWX-BKQ9.

POOLE, K. E. S.; REEVE, J. Parathyroid hormone - a bone anabolic and catabolic agent. **Curr Opin in Pharmacol**, v. 5, p. 612–617, 2005. DOI: 10.1016/j.coph.2005.07.004.

PRAKASH, S.; DHINGRA, K.; PRIYA, S. Similar hematological and biochemical parameters among periodontitis and control group subjects. **Eur J Dent**, v. 6, n. 3, p. 287-294, 2012. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3420836/>. Acesso em: 21 abr. 2020.

QUEIROZ, M. G. R; ALENCAR, N. M. N; MELO, C. L. Proposta de um modelo de padronização para o exame sumário de urina. **Rev. Bras. Anal. Clin**, v. 32, n. 4, p. 243-7, 2000. Disponível em: http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2013/09/RBAC_32_4-Completa-.pdf. Acesso em: 21 jun. 2020.

QUIJADA, Z. *et al.* The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. **Pediatric diabetes**, v. 9, n. 5, p. 464–471, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00406.x>

RAHMATI, M. A. *et al.* Serum Markers of Periodontal Disease Status and Inflammation in Hemodialysis Patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 40, n. 5, p. 983-989, 2002. DOI: 10.1053/ajkd.2002.36330.

RAM, V. S. *et al.* Bonebiomarkers in periodontal disease: a review article. **J Clin Diagn Res**, v. 9, n. 1, p. ZE07-10, 2015. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11268.5438.

RAO, L. V. Fatores que influenciam os exames laboratoriais. *In*: Wallach J. **Interpretação de exames laboratoriais**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. p 1-9.

RAPONE, B. *et al.* Impact of Periodontal Inflammation on Nutrition and Inflammation Markers in Hemodialysis Patients. **Antibiotics (Basel)**, v. 8, n. 4, p. 209, 2019. DOI: 10.3390/antibiotics8040209.

RAVEL, R. **Laboratório Clínico**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

REDDY, K. J. *et al.*, The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review. **J Cardiovasc Med (Hagerstown)**, v. 11, n. 9, p. 633-47, 2010. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328333645a.

RITAM, S. N. T.; GOA DENTAL. Effect of periodontal treatment on plasma fibrinogen, serum C-reactive protein and total white blood cell count in periodontitis patients: a prospective interventional trial. **Rom. J. Intern. Med.**, v. 51, n. 1, p. 45–51, 2013.

RODRIGUES, R. M. J. **Efeito do tratamento periodontal nos níveis de osteocalcina sérica em pacientes com diabetes tipo 2 e periodontite crônica severa**. Tese. (Doutorado em Odontologia) Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Estadual do Rio de Janeiro; Rio de Janeiro, 2015.

RODRIGUES, V. P. *et al.* Periodontal status and serum biomarkers levels in haemodialysis patients. **J Clin Periodontol**, v. 41, n. 9, p. 862-8, 2014. DOI: 10.1111/jcpe.12283.

SÁ, R. C.; NAVAS, E. A. F. A.; ALVES, S. R. Diabetes mellitus: avaliação e controle através da glicemia em jejum e hemoglobina glicada. **Revista Univap**, v. 20, n. 35, p. 15-23, 2014. Disponível em: <https://revista.univap.br/index.php/revistaunivap/article/view/129/189>. Acesso em: 25 maio 2020.

SAHINGUR, S.E. *et al.* Association of increased levels of fibrinogen and -455G/A fibrinogen gene polymorphism with chronic periodontitis. **J Periodontol**, v. 74, p. 329-37, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.3.329>.

SAITO, T. *et al.* Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women. **J Int Acad Periodontol**, v. 8, p. 89-95, 2006.

SALAZAR, M. R. *et al.* Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/ high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria. **J Intern Med**, v. 273, p. 595-601, 2013. DOI: 10.1111/joim.12036.

SALAZAR, M. R. *et al.* Cholesterol Concentration Ratio, Insulin Resistance, and Associated Cardio-Metabolic Risk Factors in Men and Women. **Am J Cardiol**; v. 109, p. 1749-1753, 2012a. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.02.016.

SALAZAR, M. R. *et al.* Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. **Am J Cardiol**, v. 109, n. 12, p. 1749-1753, 2012b. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.02.016.

SARAIVA, G. L.; LAZARETTI-CASTRO, M. Marcadores Bioquímicos da Remodelação Óssea na Prática Clínica. **Arg Bras Endocrinol Metab**, v. 46, n. 1, p. 72-78, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000100010>.

SARTORI, M.S. *et al.* Contribuição da Glicemia Pós-Desjejum Para o Controle Glicêmico do Paciente Com Diabetes Melito Tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 1, p. 53-59, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000100008>.

SCHULZE-SPÄTE, U. *et al.* Relationship of Bone Metabolism Biomarkers and Periodontal Disease: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 100, n. 6, p. 2425-2433, 2015. DOI: 10.1210/jc.2014-4180.

SCULLY, C.; WOLF, A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 94, p. 57-64, 2002. DOI: 10.1067/moe.2002.123828.

SEIBEL, M. J. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. **Clin Biochem Rev**, v. 26, n. 4, p. 97-122, 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1320175/>. Acesso em: 24 jun. 2020.

SEN, S. *et al.* Periodontal disease and recurrent vascular events in stroke/transient ischemic attack patients. **J Stroke Cerebrovasc Dis.** v. 22, n. 8, p. 1420-1427, 2013. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.024.

SHIMAZAKI, T. K. Hemoglobin A1c (HbA1c) predicts future Drug treatment for diabetes mellitus: a follow-up study using routine clinical data in a Japanese University hospital. **Transl Res**, v. 149, p. 196-204, 2007.

SHULTIS, W. A. *et al.* Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, p. 306–311, 2007. DOI: 10.2337/dc06-1184.

SILVA, C. J. **Tratamento dos processos infecciosos de origem dentária.** 2012. Disponível em: [www.claudiajordao.com.br/ Apostilas/Apos_02.pdf](http://www.claudiajordao.com.br/Apostilas/Apos_02.pdf). Acesso em: 02 maio 2020.

SILVA, T. A. *et al.* Chemokines in Oral Inflammatory Diseases: Apical Periodontitis and Periodontal Disease, **Journal Of Dental Research**, v. 86, n. 4, p. 306-319, 2007. DOI: 10.1177/154405910708600403.

SIMUNDIC, A.M. *et al.* Standardization of collection requirements for fasting samples: for the working group on preanalytical phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. **Clin Chim Acta**, v. 432, p. 33-37, 2014. DOI: 10.1016/j.cca.2013.11.008.

SOARES, A.L.; SANTOS, E.A. Velocidade de hemossedimentação: comparação entre o método Microtest X (microssedimentação) e o método de referência Westergren. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 31, n. 1, p. 47-48, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009000100014>.

SOBRAL, A.; FREITAS, C.M. Modelo de organização de indicadores para operacionalização dos determinantes socioambientais da saúde. **Saude soc**, v. 19, n. 1, p. 35-47, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902010000100004>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS. **Manual de Coleta em Laboratório Clínico.** 3. ed. 2019. Disponível em: http://pncq.org.br/uploads/2019/PNCQ-Manual_de_Coleta_2019-Web-24_04_19.pdf. Acesso em: 03 mar. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supra desnível do Segmento ST. **Arq Bras Cardiol**, v. 105, n. 2, p. 1-105, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. 2019-2020.** 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf> Acesso em: 05 jun. 2020

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso**, 2. ed, Barueri, São Paulo: Minha Editora, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): coleta e preparo da amostra biológica**. Barueri, São Paulo: Manole Minha Editora, 2014.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>

STETLER, C.B. *et al.* Utilization-focused integrative reviews in a nursing servisse. **Applied nursing research**, v. 11, n. 4, p. 195-206, 1998. DOI: 10.1016/s0897-1897(98)80329-7.

STEUTEN, L. M. G. Early Stage Health Technology Assessment for Precision Biomarkers in Oral Health. **OMICS A Journal of Integrative Biology**, v. 20, n. 1, p. 30-5, 2016. DOI: 10.1089/omi.2015.0174.

SUMNER, A. E. *et al.* Fasting triglyceride and the triglyceride-HDL cholesterol ratio are not markers of insulin resistance in African Americans. **Arch Intern Med**, v. 165, p. 1395-1400, 2005. DOI: 10.1001/archinte.165.12.1395

SUMNER, A. E.; COWIE, C. C. Ethnic differences in the ability of triglyceride levels to identify insulin resistance. **Atherosclerosis**, v. 196, p. 696-703, 2008. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.018.

TANG, Q. *et al.* Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. **Drug Discov Ther**, v. 9, n. 6, p. 380-385, 2015. DOI: 10.5582/ddt.2015.01207.

TAYLOR, G.W.; BORGNAKKE, W.S. Periodontal disease: Associations with diabetes, glycemic control and complications. **Oral Dis**, v. 14, p. 191-203, 2008. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2008.01442.x.

TEIXEIRA, R. S. *et al.* Higher values of triglycerides:HDL-cholesterol ratio hallmark disease severity in children and adolescents with sickle cell anemia. **Braz J Med Biol Res**, v. 52, n. 10, p. e8833, 2019 . DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431x20198833>.

THANAKUN, S *et al.* Increased Plasma Osteocalcin, Oral Disease, and Altered Mandibular Bone Density in Postmenopausal Women. **Int J Dent**, v. 24, p. 3715127, 2019. DOI: 10.1155/2019/3715127.

THILAGAR, S *et al.* Comparison of serum tumor necrosis factor- α levels in rheumatoid arthritis individuals with and without chronic periodontitis: A biochemical study. **J Indian Soc Periodontol**, v. 22, n. 2, p 116-121, 2018. DOI: 10.4103/jisp.jisp_362_17.

THORBERT-MROS, S.; CASSEL, B.; BERGLUNDH, T. Age of onset of disease in subjects with severe periodontitis: A 9 to 34 year retrospective study. **Journal Of Clinical Periodontology**, v. 44, n. 8, p. 778–783, 2017. DOI: 10.1111/jcpe.12757.

TOMOEDA, L.Y. *et al.* Influência da alimentação sobre o hemograma. **RBAC**, v. 43, n. 2, p. 121-4, 2011.

TRIPATHI, V. D. Estimation of fibrinogen and ESR – hemostatic markers in patients with mild, moderate and severe periodontitis. **Indian J. Dental Sci**, v. 6, n. 1, p. 32-36, 2014.

USTAUGLU, G.; ERDAL, E.; İNANIR, M. Does periodontitis affect mean platelet volume(MPV) and plateletcrit (PCT) levels in healthy adults? **Rev Assoc Med Bras**, v. 66, n. 2, p. 133-138, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.2.133>.

VIDAL, F. *et al.* Periodontal Therapy Reduces Plasma Levels of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Fibrinogen in Patients With Severe Periodontitis and Refractory Arterial Hypertension. **Journal of Periodontology**, v. 80, n. 5, p. 786-91, 2009. DOI: 10.1902/jop.2009.080471.

VIEIRA, E. A. *et al.*, Razão triglicérides/HDL-C e proteína C reativa de alta sensibilidade na avaliação do risco cardiovascular. **J Bras Patol Med Lab**, v. 47, n. 2, p. 113-118, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000200004>.

VIEIRA, J. G. H. Diagnóstico laboratorial e monitoramento das doenças osteometabólicas. **Bras Patol Med Lab**, v. 43, n. 2, p. 75-82, 2007.

VIVAS, W. L. P. **Manual Prático de Hematologia**, 2014. Disponível em: <http://docente.ifsc.edu.br/rosane.aquino/MaterialDidatico/AnalisesClinicas/hemato/M anual%20de%20Hematologia.pdf>. Acesso em: 02 fev. 2020.

VIVAS, W.L.P., *et al.* Manual prático de Hematologia. **Rev Bras Hematol Hemoter**; v. 28, n. 4, p. 284-7, 2006.

VOLP, A. C. P. *et al.* Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 3, p. 537-549, 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000300015>.

WALLACH, J. **Interpretação de exames laboratoriais**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2016.

WANG, S. *et al.* Glycemic control and adipokines after periodontal therapy in patients with Type 2 diabetes and chronic periodontitis. **Braz Oral Res**, v. 31, p. e90, 2017. DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0090.

WHITTEMORE, R.; KNAF, K. The integrative review: update methodology. **J Adv Nurs**, v. 52, n. 5, p. 546-53, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

WILLERSON, J. T.; RIDKER, P. M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. **Circulation**, v. 109, s. 21, p. II2–II10, 2004. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129535.04194.38.

WILLIAMSON, M.A.; SNYDER, L.M. **Interpretação de Exames Laboratoriais**. 9 ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

WILLIAMSON, M.A.; SNYDER, L.M. **Interpretação de Exames Laboratoriais**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Report on Diabetes. Geneva, Switzerland: **World Health Organization**; 2016. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/>. Acesso em: 05 ago. 2020.

WU, J. T.; WU, L. L. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. **Clin Chim Acta**, v. 366, p. 74-80, 2006. DOI: 10.1016/j.cca.2005.10.016.

XU, J. L. *et al.* Effect of periodontal therapy on metabolic control and serum biochemical markers in subjects with type 2 diabetes and chronic periodontitis. **Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**, v. 45, n. 1, p. 27-32, 2013.

YOKOYAMA, H. *et al.* Albuminuria, C-reactive protein, and socioeconomic factors are associated with periodontal status in subjects with type 2 diabetes. **Diabetol Int**, v. 10, n. 4, 250-259, 2018. DOI: 10.1007/s13340-018-0388-5.

YONEDA, M. *et al.* Involvement of a periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. **BMC Gastroenterol**, v. 12, p. 16, 2012. DOI: 10.1186/1471-230X-12-16.

ZAGO, M.A., *et al.* **Hematologia**: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2013.

ZAPPACOSTA, B. *et al.* Salivary thiols and enzyme markers of cell damage in periodontal disease. **Clinical Biochemistry**, v. 40, p. 661–665, 2007. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2007.01.011.

APÊNDICE A - ORIENTAÇÕES GERAIS SOBRE COLETA DE AMOSTRAS (FASE PRÉ-ANALÍTICA)

A fase pré-analítica é definida como sendo o processo que inicia cronologicamente com a solicitação do exame por parte do profissional de saúde e em seguida continua com as etapas laboratoriais de preparação e identificação do paciente, coleta dos espécimes biológicos (amostras), transporte e triagem das amostras e finaliza com o início da fase de análise propriamente dita (CODAGNONE *et al.*, 2014).

Cabe ao profissional de saúde durante a solicitação de um exame laboratorial fornecer as orientações iniciais de forma concisa e informar sobre os cuidados e precauções necessários antes da coleta. O dentista deve instruir o paciente sobre as condições requeridas para a realização do exame informando sobre a eventual necessidade de preparo prévio relacionado, por exemplo, com jejum, horário mais indicado para coleta, interferência dos medicamentos prescritos ou interferência com a prática de atividade física.

Essas informações iniciais devem ser complementadas pela equipe de atendimento do laboratório clínico antes da coleta na tentativa de sanar eventuais dúvidas (SIMUNDIC *et al.*, 2014). Na etapa de coleta da amostra durante a fase pré-analítica cabe ao flebotomista o cumprimento dos requisitos técnicos e cuidados com os riscos biológicos potenciais tanto para ele quanto para o paciente. As etapas seguintes envolvendo acondicionamento, preservação e transporte das amostras também requerem para a segurança e integridade do material a ser analisado e para a equipe envolvida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA, 2010).

A coleta laboratorial realizada para obtenção dos espécimes clínicos sangue total, plasma ou soro acontece geralmente com a seguinte ordem recomendada pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (2019): 1) separação e identificação de todo o material a ser utilizado; 2) correta identificação do paciente; 3) verificação da condição de jejum; 4) posicionamento do paciente corretamente de forma confortável; 5) flebotomista deve higienizar as mãos; 6) calçar luvas; 7) realizar o torniquete (não ultrapassar um minuto), solicitando que o paciente feche a mão e inspecionar o local de coleta para selecionar o local da punção; 8) aplicação do antisséptico até secagem total; 9) realizar a punção sendo o local mais indicado a fossa antecubital ou no local onde os vasos são mais superficiais e que apresentem calibre adequado para o volume de coleta; 10) remoção do torniquete; 11) posicionar a gaze sobre o local de

punção; 12) remover a agulha e proceder ao descarte; 13) pressionar o local de punção até que o sangramento tenha cessado, aplicar bandagem adesiva; 14) anotar a hora da coleta; 15) encaminhar o material devidamente identificado para processamento.

Para obter amostra de sangue total ou plasma frequentemente são utilizados tubos (recipientes) contendo anticoagulantes específicos, dependendo do exame a ser realizado. Assim, por exemplo, para realização do hemograma é utilizado sangue total anticoagulado pela adição de ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA). A dosagem de glicose pode ser realizada no plasma obtido pela adição de fluoreto de sódio e as determinações do TP e TTPa (coagulograma) podem ser utilizadas em amostras colhidas em tubos contendo o anticoagulante citrato de sódio.

Para obtenção de soro, o sangue é colhido em tubo sem anticoagulante e deixado em temperatura ambiente ou em termobloco a 37°C por um período de 30 a 60 minutos. Quando o tubo contiver gel separador ou ativador da coagulação, a espera pode ser reduzida para 30 a 45 minutos. Após este período, o tubo é centrifugado e a parte sobrenadante correspondente ao soro (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA, 2010).

A centrifugação com a finalidade de obtenção de maior volume de soro ou plasma dentro é procedimento recomendado com no máximo duas horas após a coleta. Amostras de sangue para obtenção de soro devem estar completamente coaguladas antes da centrifugação. Os tubos devem ser mantidos fechados durante todo o processo e a centrífuga deve estar adequadamente tampada. O Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) recomenda que a centrifugação deva acontecer entre 1000 e 3000 giros de rotação por minuto durante 5 a 10 minutos. Os tubos de citrato de sódio devem ser centrifugados de modo a produzir um plasma pobre em plaquetas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS, 2019).

Algumas substâncias podem ser dosadas tanto no soro quanto no plasma, desde que não exista diferença significativa entre os resultados obtidos nesses dois tipos de espécime clínico. As vantagens da utilização de plasma em relação ao soro incluem redução do tempo de espera para que ocorra coagulação, obtenção de maior volume de plasma se comparado com o soro e minimização da interferência advinda do processo de coagulação. Os resultados provenientes do plasma são mais representativos do estudo *in vivo* quando comparados com os do soro. Uma outra vantagem é que o plasma sofre menor interferência por hemólise, visto que a

hemoglobina livre, em geral, está em mais baixa concentração no plasma do que no soro (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA, 2010).

No Quadro 2 estão representadas de forma sucinta as características dos exames laboratoriais solicitados pelos dentistas segundo o tipo de amostra (utilização de anticoagulante ou não); características quanto ao jejum para cada exame; recomendações ou descrição de possíveis interferentes para instrução ao paciente na fase pré-coleta.

Quadro A - Exames laboratoriais segundo o tipo de amostra (tipo de anticoagulante), necessidade de jejum; interferentes e recomendações para fase de pré-coleta.

Exames laboratoriais	Amostra	Jejum	Interferentes e recomendações
Hemograma	Sangue (EDTA)	JD 4h	Exercício físico (alteração no leucograma).
Coagulograma	Sangue (EDTA) Plasma (Citrato)	JD 4h	Paciente deve informar aparecimento de manchas na pele. Uso de medicamentos (antiagregantes e anticoagulantes).
Fibrinogênio	Plasma (Citrato)	JD 4h	Uso de medicamentos (antiagregantes e anticoagulantes).
Glicemia	Plasma (Fluoreto) Soro	JO (8 a 14h) Ou CO	Informar sobre o uso de medicamentos.
Teste de tolerância à glicose	Plasma (Fluoreto) Soro	2h após sobrecarga	Paciente deve agendar o teste. Fazer sobrecarga somente se a glicemia em jejum estiver abaixo de 180mg/dL para evitar pico hiperglicêmico. A coleta deverá ser feita no mesmo dia da glicose em jejum.
Hemoglobina glicada	Sangue (EDTA)	JN	Sem recomendações.
Insulina plasmática	Soro	JO (8 a 14h) ou CO	Sem recomendações.
Colesterol Total	Soro	JN ou CO	Em pacientes em uso de dipirona a coleta deve ser realizada antes da administração do medicamento devido à possibilidade de ocorrerem resultados falsamente reduzidos. É recomendável a abstinência de álcool 72 horas antes da coleta, pois o álcool, qualquer tipo ou quantidade, pode interferir no exame.
Colesterol HDL	Soro	JN ou CO	Idem Colesterol Total.
Colesterol LDL	Soro	JN ou CO	Idem Colesterol Total.
Colesterol VLDL	Soro	JN ou CO	Idem Colesterol Total.
Triglicérides	Soro	JN ou CO	Idem Colesterol Total.
Lipoproteína (A)	Soro	JN	Sem recomendações.
Cálcio	Soro	JN	Sem recomendações.
Fósforo	Soro	JN	Sem recomendações.
Fosfatase Alcalina	Soro	JN	Sem recomendações.
Osteocalcina	Soro	JO (8h)	Sem recomendações.
Vitamina D	Soro	JN	Para pacientes portadores de hipertrigliceridemia (níveis superiores a 500 mg/dL) recomendar jejum de 12h.
PTH	Soro	JN	Ter realizado cirurgia da tireóide ou paratireóide
Proteína C reativa	Soro	JN	Sem recomendações.
VHS	Sangue (EDTA)	JN	Sem recomendações.

(Continua)

Exames laboratoriais	Amostra	Jejum	Interferentes e recomendações
Interleucina 6 (IL6)	Soro	JN	Sem recomendações.
Fator de necrose tumoral	Soro	JN	Sem recomendações.
Proteínas totais e frações	Soro	JN	Paciente em uso de Dextrano pode alterar os resultados.
Bilirrubinas plasmáticas	Soro	JN	Sem recomendações.
AST/TGO	Soro	JN	Sem recomendações.
ALT/TGP	Soro	JN	Verificar se o paciente faz uso de Sulfassalazina podendo gerar um resultado falsamente diminuído.
Gama-GT	Soro	JN	Sem recomendações.
Sumário de Urina	Urina jato médio		Cuidados com a contaminação do coletor e/ou durante a coleta da amostra. Manter dieta hídrica habitual. Interferentes: Ácido Homogentísico, Antibióticos, Ácido acetilsalicílico, Ácido ascórbico (Vitamina C), Clorpromazina, metabólitos da fenazopiridina, levodopa, ácido p-aminobenzoico, indol e sulfiazol, p-aminobenzoico, AZO, riboflavina, fenazopiridina. Nos casos do uso de medicamentos a interrupção do tratamento para a realização do exame somente poderá ser feita com o consentimento do prescritor, caso contrário apenas relatar o uso.
Creatinina e TGF	Soro	JN	Em pacientes em uso de N-acetilcisteína (NAC) ou Dipirona, a coleta deve ser realizada antes de sua administração devido à possibilidade de ocorrerem resultados falsamente reduzidos.
Ácido Úrico	Soro	JN	Idem Creatinina.
Microalbuminúria	Urina jato médio Urina de 24h		Informar que o paciente deve refrigerar a urina desde o início da coleta. Não realizar esforço físico durante o período da coleta. Manter rotina diária. Não é necessário aumentar a ingestão de líquidos, exceto sob orientação.
Lactato desidrogenase	Soro	JN	Sem recomendações.
Mioglobina	Soro	JN	Sem recomendações.
Creatina fosfoquinase	Soro	JN	Evitar exercícios físicos intensos por pelo menos 07 dias antes da coleta.
CK-MB	Soro	JN	Sem recomendações.
Troponina I	Soro	JN	A coleta de pacientes em tratamento com doses elevadas de biotina (acima de 5 mg/dia) deve ser realizada no mínimo 8 horas após a última administração.

Legenda: DE = Jejum desejável; JO = Jejum obrigatório; JN = Jejum não obrigatório; CO = Conforme orientação do prescritor.

Fonte: autores

(Conclusão)

Na coleta da urina deve ser priorizada a primeira amostra obtida pela manhã, geralmente do jato médio (ou intermediário). O paciente deve ser orientado a coletar a amostra imediatamente após se levantar. Para coleta de urina sem ser a primeira amostra da manhã é indicado espaçamento de no mínimo duas horas após a última micção e sem que o indivíduo tenha realizado atividade física intensa nas seis horas que antecedem a coleta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA, 2014).

Preferencialmente o paciente deve ser orientado a fazer assepsia da região urogenital, lavar as mãos antes de iniciar a coleta e utilizar recipiente (coletor) previamente identificado, preferencialmente no corpo e não na tampa do coletor contendo nome e data da coleta. Evitar coleta de urina durante o período menstrual. Após coleta, aconselhar o paciente a encaminhar imediatamente (dentro de 2 horas) a amostra ao laboratório. Caso haja dificuldade de encaminhamento imediato a amostra deve ser refrigerada (2°C a 8°C). Para determinação de biomarcadores urinários que sofrem variação de excreção durante o dia é aconselhada coleta de urina de 24 horas. O paciente deve manter as condições habituais mais próximas do real especialmente em relação à dieta e à atividade física. Orientar para coleta de urina de 24 horas a começar e terminar o período com a bexiga vazia, porque os biomarcadores serão dosados e relativizados com o volume produzido durante o período determinado (nesse caso 24 horas).

A Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (2014) recomenda o seguinte modelo de orientação para coleta de urina de 24 horas:

- 1) Início da coleta (p.ex.: 6 horas da manhã) orientar o paciente a urinar no horário definido esvaziando completamente a bexiga desprezando todo volume dando início ao período de coleta;
- 2) a partir desse momento, as próximas micções devem ser armazenadas no recipiente (coletor) apropriado, orientar que durante todo o período de coleta o paciente mantenha sua dieta e atividades físicas habituais. Caso faça uso regular de algum medicamento, mantenha o esquema. O recipiente deve ser mantido em local seguro, fresco ou refrigerado (2°C a 8°C) e protegido da luz;
- 3) no dia seguinte após as 24 horas (no exemplo, as 6 horas da manhã) orientar o paciente a urinar esvaziando completamente a bexiga, desta vez acrescentando o volume desta última micção ao(s) recipiente(s) utilizado(s).

Visando minimizar equívocos nessa coleta o dentista pode contribuir fornecendo ao paciente essas instruções por escrito além de explicar detalhadamente o procedimento e solicitar que o mesmo entre em contato diretamente com o laboratório para que detalhes específicos sejam informados sobre a determinação de cada biomarcador.

APÊNDICE B - MÉTODOS UTILIZADOS PARA MENSURAÇÃO DE BIOMARCADORES (FASE ANALÍTICA)

O constante progresso tecnológico na área laboratorial tem possibilitado a ampliação no número e tipos de biomarcadores ampliando a importância do diagnóstico laboratorial na tomada de decisão em saúde (PLEBANI, 2002).

A mensuração dos parâmetros laboratoriais é realizada durante análise do material biológico colhido durante a fase pré-analítica. Essas amostras são encaminhadas para setores específicos, conforme o biomarcador a ser mensurado. Para esse estudo foram relacionados somente os setores e os métodos relativos aos exames ou biomarcadores mais frequentemente prescritos em odontologia com ênfase em periodontia.

No **setor de hematologia clínica** são analisados os constituintes celulares do sangue sendo o Hemograma o exame mais frequentemente solicitado ao laboratório clínico devido a sua importância em sinalizar alterações sistêmicas já que estes constituintes estão em íntimo contato com diversos órgão e tecidos. As provas da hemostasia avaliadas através do Coagulograma e dosagem do fibrinogênio também são avaliadas nesse setor.

No **setor de bioquímica clínica** os exames executados estão relacionados com a investigação dos processos metabólicos do organismo. Os biomarcadores considerados nesse setor foram: Glicose em jejum, Teste oral de tolerância à glicose, Hemoglobina glicosilada, Insulina plasmática, Colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Colesterol VLDL, Triglicérides, Lipoproteína(A), Cálcio, Magnésio, Fósforo, Vitamina D, PTH, Proteínas totais e frações, Bilirrubinas plasmáticas, Aspartato aminotransferase (AST/TGO), Alanina aminotransferase (ALT/TGP), Fosfatase alcalina, Gama-GT, Ureia, Creatinina, Ácido úrico, Mioglobina, CPK, CK-MB, Troponina I.

No **setor de imunologia** são analisados biomarcadores que atuam em processos e doenças inflamatórios e infecciosos. Os exames em destaque nesse setor foram: Proteína C reativa, Velocidade de hemossedimentação (VHS), Interleucina 6 e Fator de necrose tumoral.

A análise das características do perfil urinário através do exame laboratorial Sumário de urina e também através de biomarcadores presentes nessa amostra biológica podem revelar desde alterações locais até as sistêmicas. Para o setor denominado de

Uroanálise além do Sumário de urina foi considerada a dosagem da Microalbuminúria como biomarcador de lesão renal precoce.

Cada exame ou biomarcador executado nesses setores possuem método padronizado e validado para mensuração laboratorial. Segue breve descrição dos métodos adotados em cada um desses setores:

1) Impedância e scatter

A realização do hemograma de forma automatizada incluindo a contagem diferencial de leucócitos gerou maior exatidão, reprodutibilidade, velocidade de análise e liberação dos resultados. Nos equipamentos as metodologias utilizadas são combinadas para quantificar e diferenciar as células sanguíneas consumindo menor volume da amostra e analisando uma maior quantidade de parâmetros em menor tempo (FAILACE; PRANKE, 2004).

Grande parte dos laboratórios utilizam equipamentos (contadores) automáticos para gerar esses dados, porém a morfologia celular precisa ser realizada através da revisão de lâmina ou também denominado esfregaço sanguíneo (WILLIAMSON; SNYDER, 2013).

Para a contagem e diferenciação das células muitos analisadores utilizam o princípio Coulter (Beckman Coulter, Indianápolis, EUA) que é baseado na medida e na contagem dos pulsos elétricos (impedância) causados pela passagem de células sanguíneas ao em um espaço (eletrodos) pelo qual flui uma corrente contínua. Esses pulsos são amplificados e contados em um volume de sangue pré-determinado. A cada registro de impulso o equipamento conta o número de partículas e fornece o volume corpuscular médio (VCM) delas. Diante desse dado o resultado é multiplicado pelo número de hemácias (HEM) obtendo-se o valor do hematócrito (HT) possuindo coeficiente de variação em torno de 2,0% a 5,0% (BACALL, 2009).

A contagem global de leucócitos é feita por impedância elétrica e a contagem diferencial de leucócitos também usa esse princípio associado a dispersão óptica (scatter) em que as células passam por um feixe de laser e são classificadas segundo suas características celulares internas e granulosidade (FAILACE, 2015).

O desenvolvimento tecnológico, o aprimoramento dos tipos de alertas emitidos pelos equipamentos que sugerem revisão do esfregaço de sangue contribuíram para a melhoria dos resultados liberados, contudo, variações na sensibilidade dos

contadores, principalmente aqueles com manutenção deficiente, podem acarretar variações do volume aspirado ou da velocidade do fluxo (BATES, 2006).

Na maioria dos contadores hematológicos a espectrofotometria é o método que possibilita dosar a hemoglobina após processo de hemólise e consequente liberação do conteúdo intracitoplasmático de hemoglobina.

2) Espectrofotometria

A espectroscopia de absorção no ultravioleta ou visível (UV-VIS) é amplamente utilizada em laboratórios de análises clínicas especialmente no setor de análises bioquímicas. Inúmeras vantagens contribuem para sua popularidade, entre elas, pelo fato de ser uma técnica espectroscópica quantitativa, por ser uma técnica de baixo custo operacional, de fácil utilização e por produzir resultados de interpretação geralmente bastante simples. Em laboratórios clínicos, esta técnica é muito utilizada na quantificação direta de pequenas moléculas orgânicas e inorgânicas, utilizada também para mensurar macromoléculas como proteínas, enzimas, lipídios, carboidratos através de indicadores cromogênicos e/ou reagentes específicos (GALO; COLOMBO, 2009).

Segundo Naoum ([201-?]) esse método de análise quantitativa se baseia na comparação da cor produzida por uma reação química com uma cor padrão. De acordo com a intensidade da cor produzida a concentração de determinado analito (substância que se quer analisar) é medida comparando com a cor gerada pela concentração padrão. É o método mais usado em análises laboratoriais de bioquímica clínica

3) Esfregaço sanguíneo

A microscopia óptica é considerada uma técnica indispensável para a rotina laboratorial e empregada em diversos setores do laboratório. Possibilita a leitura de estruturas biológicas inertes ou fixadas bem como de células vivas.

A coloração utilizada em esfregaço (lâminas) sanguíneos hematológicos mais usual em laboratórios é chamada de panóticas, pois o material depois de corado permite a visualização de todos os elementos do sangue. Os corantes hematológicos são misturas de sais ácidos e básicos que permitem a coloração de estruturas citoplasmáticas e nucleares das células.

4) Teste de Rumpel Leede

A prova do laço (Teste de Rumpel Leede adaptado) deve ser aplicada em pessoas com suspeita clínica de doenças ou alterações nos vasos capilares e que apresentem sinais de fragilidade do tecido de suporte ou muscular. Também conhecido como Teste de Fragilidade Capilar, a prova faz parte das recomendações da Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico de alterações vasculares. A permeabilidade capilar alterada permite a passagem das células do sangue para os tecidos. Isso é evidenciado pelo aparecimento de petéquias na pele. O número e tamanho das petéquias dependem da estrutura do endotélio capilar e número de plaquetas por microlitro de sangue (FAILACE; PRANKE, 2004).

A prova consiste em uma avaliação *in vivo* utilizando a pressão arterial como referência após obter a pressão arterial sistólica e diastólica encontrando o ponto médio entre esses valores. Em seguida mantém-se o manguito insuflado por 5 minutos em adultos ou 3 minutos em crianças. Retirar o manguito do braço do paciente e avaliar a presença de petéquias no antebraço, abaixo da prega do cotovelo. Escolher o local de maior concentração de petéquias e marcar um quadrado com 2,5 cm de lado. Contar o número de petéquias dentro do quadrado. Considerar positiva quando houver 20 ou mais petéquias em adultos e 10 ou mais em crianças dentro do quadrado (BRASIL, 2007b).

5) Duke

O Tempo de Sangramento (teste de Duke) é um teste laboratorial realizado *in vivo* que avalia a função hemostática das plaquetas e vasos. O Tempo de Sangramento (TS) se refere ao tempo de duração do sangramento de uma pequena incisão provocada com o auxílio de uma lanceta. Há duas técnicas comumente utilizadas, a primeira foi desenvolvida por Duke, sendo posteriormente modificada por Ivy e colaboradores. Mais tarde, uma empresa farmacêutica desenvolveu um dispositivo com tamanho e profundidade de incisão padronizados sendo essa técnica a de Ivy modificado (FAILACE, 2015).

O Tempo de sangramento de Duke é realizado na polpa digital ou lóbulo da orelha após assepsia em álcool 70%. É realizada incisão de 1 mm de profundidade para adultos e 0,5 mm de profundidade para crianças abaixo de 9 anos de idade e a cada 30 segundos o sangue liberado deve ser absorvido com o papel de filtro padronizado sem que este entre em contato com a incisão. O teste deverá ser controlado no

máximo até 15 minutos. Caso o sangramento não pare, o teste deve ser interrompido, o local comprimido com uma gaze seca e o resultado reportado como superior a 15 minutos. O valor normal depende do dispositivo utilizado e geralmente é inferior a 3 minutos de duração (BRASIL, 2010).

6) Coagulometria automatizada

A automação em hemostasia tem promovido melhorias tanto no diagnóstico laboratorial quanto na interpretação dos seus resultados devido a padronização dos testes e aumento da eficácia na produção sem perda da qualidade o que é ideal para os laboratórios, profissionais de saúde e pacientes (FLANDERS *et al.*, 2002).

Na coagulometria automatizada geralmente o princípio utilizado para detecção é a dispersão da luz a 660nm após reação entre o reagente e plasma do paciente (COMAR *et al.*, 2011). O equipamento (coagulômetro) mede a variação no movimento de esferas magnéticas até o momento da sua parada que coincide com o tempo de formação da fibrina permitindo calcular através desse tempo transcorrido a coagulação do plasma. A coagulometria automatizada apresenta maior sensibilidade, precisão e reprodutibilidade permitindo adequar a rotina laboratorial e sistematizar o processo evitando possíveis erros.

7) Turbidimetria e imunoturbidimetria

A turbidimetria é uma técnica analítica que se baseia no método de espectrofotometria, capaz de medir a turbidez de uma amostra. Neste método, mede-se a redução da transmissão de luz em um meio causado pela formação de partículas em suspensão (MCPHERSON; PINCUS, 2011). A aplicação método se restringe à quantificação de substâncias que podem ser precipitadas, com a utilização de reagentes apropriados e nas condições que garantem a formação de uma suspensão estável para que se obtenha reprodutibilidade.

A imunoturbidimetria segue o mesmo princípio com a diferença que a aferição ocorre após a formação do complexo antígeno-anticorpo, ou seja, mede o quanto a solução antígeno-anticorpo absorve da luz e o quanto ela deixa passar. Essa diferença de absorção da luz é medida por espectrofotometria e calculada a concentração do analito na amostra (NAOUM, [201-?]).

8) Quimioluminescência e eletroquimioluminescência

A quimioluminescência é um tipo de reação química que ao ser realizada gera energia luminosa. Durante o processo analítico as substâncias presentes nos reagentes passam para um estado eletronicamente mais excitado e ao retornarem a um estado de menor excitação liberam a energia absorvida na forma de luz. Laboratorialmente, hormônios, medicamentos, drogas ilícitas e microorganismos podem ser identificados por ensaios quimioluminescentes (NAOUM, [201-?]).

A eletroquimioluminescência utiliza a emissão de luz através da aplicação de potenciais de oxidação ou redução a um eletrodo imerso em soluções que emitem radiação. Nessa solução (reação) é aplicada uma corrente elétrica no eletrodo que induz uma emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador. Essa é uma forma de quimioluminescência onde os reagentes são produzidos eletroquimicamente sobre eletrodos (FORSTER; BERTONCELLO; KEYES, 2009).

9) Westergren

O exame de Velocidade de hemossedimentação (VHS) consiste na medida, em milímetros, da sedimentação das hemácias em uma coluna padrão (tubo de Westergren) geralmente durante um período de 60 minutos. É um exame laboratorial não específico porém útil na triagem de processos inflamatórios quando altas concentrações de proteínas de fase aguda estão presentes (SORES, 2009).

Segundo Plebani e Piva (2002, grifo nosso), o processo de hemossedimentação é composto por três fases: **agregação** ou fase *lag*, seguida pela fase de **decantação** ou precipitação e fase do **empacotamento**. Na primeira fase tem a formação de hemácias agregadas chamadas de rouleaux e uma pequena sedimentação é formada. Os eritrócitos apresentam carga negativa na superfície, o que faz com que haja repulsão entre as células, mas na presença de altas concentrações de proteínas plasmáticas, que são carregadas positivamente, ocorre certa neutralização dessas cargas que facilitam essa agregação. A fase que constitui a decantação ou precipitação ocorre sedimentação mais rápida que a primeira e a fase final da hemossedimentação ocorre de forma lenta mas importante para a leitura dos resultados.

10) Análise da urina

Esse exame baseia-se na análise físico-química da amostra e na avaliação microscópica do sedimento concentrado por centrifugação (BATISTA *et al.*, 2019).

A avaliação física ou macroscópica é realizada por meio da inspeção da amostra feita pelo analista e caracteriza a urina quanto ao seu volume, cor, aspecto e densidade. Na análise química são determinadas a presença de proteínas, glicose, corpos cetônicos, hemoglobina, urobilinogênio, nitritos e o medido o pH urinário (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2005). Para essa etapa muitos laboratórios utilizam tiras reagentes para detecção semiquantitativa desses elementos químicos. Na etapa da sedimentoscopia o analista clínico busca identificar através de microscopia óptica a presença de leucócitos, hemácias, células epiteliais, cilindros, filamentos de muco, cristais, sais amorfos, leveduras, espermatozoides, parasitas e bactérias (QUEIROZ; ALENCAR; MELO, 2000).

Segundo Batista *et al.* (2019) apesar da importância da uniformização de condutas na execução da análise de urina, sobretudo em relação à microscopia, a literatura é escassa em estudos comparativos de diferentes técnicas sendo a etapa da sedimentoscopia a mais subjetiva no processo de realização da análise da urina.

Cada laboratório deve adotar seus próprios valores de referência sendo esta determinação as vezes muito difícil por dificuldades metodológicas e seleção adequada da população de estudo fazendo com que se busque na literatura científica, especialmente em consensos e diretrizes das sociedades científicas referências a serem adotadas (ORTEGA; DELGADO; GONZÁLEZ, 2019).

O Quadro 3 apresenta o tipo de método as unidades de medida e valores de referência para cada biomarcador abordado nesse estudo.

Quadro B - Exames laboratoriais ou biomarcadores segundo método de análise, unidades de medida e seus respectivos valores de referência.

Exames laboratoriais/Biomarcadores	Método	Unidade de medida	Valores de referência	
Hemograma				
Eritrograma			Homens	Mulheres
Hemácias	Impedância	por mm³	4,30 a 5,90	3,90 a 5,20
Hemoglobina	Espectrofotometria	g/dL	13,5 a 17,5	11,5 a 15,5
Hematócrito	Calculado	%	39,0 a 52,0	34,5 a 46,0
VCM	Impedância	fL	80 a 96	
HCM	Calculado	Pg	26 a 34	
CHCM	Calculado	g/dL	31 a 36	
RDW	Impedância	%	11,0 a 15,0	
Morfologia das hemácias	Esfregaço sanguíneo	-	-	
Leucograma				
Leucócitos Totais	Impedância	por mm³	4.000 a 10.000	
Promielócitos	Esfregaço sanguíneo	% e por mm³	0	0
Mielócitos	Esfregaço sanguíneo	% e por mm³	0	0
Metamielócitos	Esfregaço sanguíneo	% e por mm³	0	0
Neutrófilo bastonete	Esfregaço sanguíneo	% e por mm³	0 a 3	0 a 300
Neutrófilo segmentado	Impedância e scatter	% e por mm³	50 a 70	2000 a 7000
Eosinófilo	Impedância e scatter	% e por mm³	1 a 6	40 a 600
Basófilo	Impedância e scatter	% e por mm³	0 a 2	0 a 200
Linfócitos típicos	Impedância e scatter	% e por mm³	25 a 35	1000 a 3500
Linfócitos atípicos	Impedância e scatter	% e por mm³	0 a 1	0 a 100
Monócitos	Impedância e scatter	% e por mm³	2 a 12	400 a 1200
Blastos	Esfregaço sanguíneo	% e por mm³	0	0
Morfologia dos leucócitos	Esfregaço sanguíneo	-	-	-
Plaquetograma				
Plaquetas	Impedância	por mm³	150.000 a 450.000	
VPM	Impedância	fL	6,5 a 11,0	
PQT	Calculado	%	0,100 a 0,500	
PDW	Impedância	%	14,0 a 18,5	
Morfologia das plaquetas	Esfregaço sanguíneo	-	-	

(Continua)

Exames laboratoriais/Biomarcadores	Método	Unidade de medida	Valores de referência
Coagulograma			
Prova do Laço	Teste de Rumpel Leede	-	Negativa
Contagem de plaquetas	Impedância	por mm ³	150.000 a 450.000
Tempo de Sangramento	Duke modificado	minutos	Até 3
Tempo de Protrombina	Coagulometria automatizada	segundos	13,5 (Atividade 70 a 100% e RNI 1,20)
Tempo de Tromboplastina Parcial	Coagulometria automatizada	segundos	28 a 41
Fibrinogênio	Coagulometria automatizada	mg/dL	180 a 350
Glicemia	Espectrofotometria	mg/dL	60 a 99 Pré-diabetes: 100 a 125 Diabetes (diagnóstico): ≥ 126
Teste de tolerância à Glicose	Espectrofotometria	mg/dL	< 140 Pré-diabetes: 140 a 199 Diabetes (diagnóstico): ≥ 200
Hemoglobina glicada	Imunoturbidimetria	%	Menor que 5,7 Pré-diabetes: 5,7 a 6,4 Diabetes (diagnóstico): igual ou maior que 6,5 Diabetes (controle): menor que 7,0
Insulina plasmática	Quimiluminescência	microUI/mL	3,0 a 25,0
Colesterol Total	Espectrofotometria	mg/dL	Crianças e adolescentes: Inferior a 170 Adultos acima 20 anos: Inferior a 190
Colesterol HDL	Espectrofotometria	mg/dL	Crianças e adolescentes: superior a 45 Adultos acima de 20 anos: superior a 40
Colesterol LDL	Fórmula de Friedewald, Levy e Fredrickson (1972)	mg/dL	Risco - Meta (com ou sem jejum) Baixo - inferior a 130 Intermediário - inferior a 100 Alto - inferior a 70 Muito - alto inferior a 50 Crianças e adolescentes - inferior a 110
Colesterol VLDL	Espectrofotometria	mg/dL	Para o teste não é indicado valor de referência ficando a critério do solicitante sua interpretação.
Triglicérides	Espectrofotometria	mg/dL	Crianças e adolescentes de 0 a 9 anos: com jejum: inferior a 75

(Continua)

Exames laboratoriais/Biomarcadores	Método	Unidade de medida	Valores de referência
			sem jejum: inferior a 85 Adolescentes de 10 a 19 anos com jejum: inferior a 90 sem jejum: inferior a 100 Adultos acima 20 anos: com jejum: inferior a 150 sem jejum: inferior a 175
Lipoproteína (A)	Turbidimetria	mg/dL	Inferior a 30,0
Cálcio	Espectrofotometria	mg/dL	Crianças de 2 a 11 anos: 8,8 a 10,8 Crianças de 12 a 18 anos: 8,4 a 10,2 Adultos: 8,3 a 10,6
Fósforo	Espectrofotometria	mg/dL	2,5 a 4,5
Fosfatase Alcalina	Espectrofotometria	U/L	Adultos: 36 a 110
Osteocalcina	Eletroquimioluminescência	ng/mL	Homem 18 a 30 anos: de 24 a 70 Homem acima de 30 anos: de 14 a 46 Mulher acima de 20 anos: de 11 a 46
Vitamina D	Quimioluminescência	ng/mL	até 60 anos de idade: superior a 20,0 grupos de risco: de 30,0 a 60,0 risco de toxicidade e hipercalcemia: superior a 100,0
PTH	Quimioluminescência	pg/mL	18,5 a 88,0
Proteína C reativa	Turbidimetria	mg/L	Inferior a 5,0
Velocidade de Hemossedimentação (VHS)	Westergren	mm em 60 minutos	Crianças: 0 a 10 Adulto homens até 50 anos: 0 a 10 Adulto mulheres até 50 anos: de 0 a 15 Adulto homens acima de 50 anos: 0 a 14 Adulto mulheres acima de 50 anos: 0 a 20
Interleucina 6	Quimioluminescência	pg/mL	Inferior a 3,4
Fator de necrose tumoral (TNF-α)	Quimioluminescência	pg/mL	Inferior a 8,1
Proteínas totais e frações	Espectrofotometria	g/dL	Proteínas totais em crianças de 1 a 18 anos: 5,7 a 8,0 Proteínas totais em adultos: 6,5 a 8,2

(Continua)

Exames laboratoriais/Biomarcadores	Método	Unidade de medida	Valores de referência
			Albumina em adultos: 3,7 a 5,2 Globulina em adultos: 1,8 a 4,4 Relação A/G: superior ou igual a 1,1
Bilirrubinas plasmáticas	Espectrofotometria	mg/dL	Bilirrubina total: 0,3 a 1,2 Bilirrubina indireta: inferior ou igual a 0,8 Bilirrubina direta: inferior ou igual a 0,4
Aspartato aminotransferase (AST/TGO)	Espectrofotometria	U/L	Homens: inferior ou igual a 40 Mulheres: inferior ou igual a 33
Alanina aminotransferase (ALT/TGP)	Espectrofotometria	U/L	Homens: inferior ou igual a 58 Mulheres: inferior ou igual a 41
Gama-GT	Espectrofotometria	U/L	Homens: inferior a 73 Mulheres: inferior a 38
Sumário de Urina			
Exame físico			
Volume	Análise macroscópica	mL	
Cor	Análise macroscópica	-	Amarelo Cítrico
Aspecto	Análise macroscópica	-	Límpido
Densidade	Tira reagente	-	1.015 a 1.030
pH	Tira reagente	-	Ácido
Exame químico			
Proteína	Tira reagente	-	Ausente
Glicose	Tira reagente	-	Ausente
Corpos cetônicos	Tira reagente	-	Ausentes
Nítrito	Tira reagente	-	Negativo
Bilirrubina	Tira reagente	-	Ausente
Urobilinogênio	Tira reagente	-	Vestígios
Hemoglobina	Tira reagente	-	Ausente
Sedimentoscopia			
Células epiteliais	Microscopia óptica	-	Raras
Bactérias	Microscopia óptica	-	Raras
Plócitos	Microscopia óptica	-	Raros
Hemácias	Microscopia óptica	-	Ausentes (Continua)

Exames laboratoriais/Biomarcadores	Método	Unidade de medida	Valores de referência
Creatinina	Espectrofotometria	mg/dL	Homens: 0,50 a 1,10 Mulheres: 0,40 a 1,00
Taxa de filtração glomerular	Cálculo (fórmula CKD-EPI)	ml/min/1,73m ²	Adultos: superior a 90
Ácido Úrico	Espectrofotometria	mg/dL	Homens: 3,7 a 7,8 Mulheres: 2,8 a 6,5
Lactato desidrogenase	Espectrofotometria UV	U/L	Adultos: 120 a 246 Crianças 2 a 12 anos: 110 a 295
Microalbuminúria	Turbidimetria	mg/24h	Inferior a 30
Mioglobina	Quimioluminescência	ng/mL	Inferior ou igual a 110,0
Creatina fosfoquinase (CPK)	Espectrofotometria	U/L	Homens: inferior ou igual a 200 Mulheres: inferior ou igual a 180
CK-MB	Espectrofotometria	U/L	Inferior a 24
Troponina I	Quimioluminescência	ng/L	Homens: inferior a 53,5 Mulheres: inferior a 38,6

Fonte: autores

(Conclusão)

APÊNDICE C- ALGUNS INTERFERENTES NOS RESULTADOS DE BIOMARCADORES

Muitas causas dos chamados **erros de laboratório** estão relacionados a fatores analíticos como os erros de identificação do paciente, forma de coleta, manuseio e transporte das amostras, mas também com fatores biológicos como tipo de dieta, realização de atividade física prévia, posição do paciente (decúbito ou sentado) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS, 2019, grifo nosso).

Os erros relacionados com a execução de exames laboratoriais também aparecem nas três etapas analíticas, tais sejam: 1) fase pré-analítica envolvendo dois fatores interferentes, um com ação *in vivo* (biológicos ou fisiológicos) e outro com ação *in vitro* (manuseio da amostra); 2) etapa analítica pode ocorrer erros durante a realização dos ensaio de cada analito considerando para tanto os diversos métodos aplicados em cada análise; e 3) fase pós-analítica com erros relacionados na revisão e liberação dos resultados gerados durante a fase analítica. Cabe ressaltar que todo laboratório de análises clínicas cria e implementa intervenções, restrições ou limites a fim de reduzir ou eliminar a probabilidade de erros. Os erros relacionados às fases pré-analítica (61,9%) e pós-analítica (23,1%) representam a maior parte das não conformidades dentro de um laboratório clínico e tendo na etapa analítica aproximadamente 15,0% desses erros (EVIA, 2003 WILLIAMSON; SNYDER, 2013). Considerando os erros dentro das análises laboratoriais, Plebani (2018) aponta para necessidade de harmonização de todas as etapas que envolvem a realização de procedimentos no laboratório, defende a compreensão da interdependência e interligação entre as diferentes fases do ciclo. Ainda segundo o autor, a qualidade pré-analítica é necessária para resultados, informações essenciais devem ser introduzidas na fase pós-analítica para facilitar a interpretação e tomada de decisão clínica.

As atividades executadas dentro de um laboratório envolvem o uso de diferentes substâncias químicas e reagentes, equipamentos especializados para aplicação dos diversos métodos utilizados, além da presença de profissionais que irão nortear todo trabalho a ser realizado. Resultados laboratoriais necessitam de atenção especial de todo esse conjunto que compõe as análises clínicas por envolver definição sobre decisões clínicas a serem tomadas. Durante a rotina laboratorial, faz-se necessário excluir o maior número de erros possíveis que indicam empecilho para obter-se o verdadeiro diagnóstico (WILLIAMSON; SNYDER, 2013).

APÊNDICE D - INSTRUMENTO UTILIZADO NA COLETA DE DADOS DA REVISÃO INTEGRATIVA

A. Identificação	
Título da referência:	
Autores:	
País:	
Idioma:	
Ano de publicação:	
B. Busca em base de dados	
() Bases eletrônicas () Busca manual () Contato com instituições/empresas () Não identifica o local	
C. Publicação por área de conhecimento	
() Publicação em epidemiologia () Publicação em odontologia () Publicação em análises clínicas	
() Publicação em medicina laboratorial () Publicação em patologia clínica	
() Outra área _____	
D. Características metodológicas do estudo	
1. Artigos () Relato de caso () Estudos descritivos () Estudos de associação () Ensaio clínico () Revisão sistemática	2. Outros () Consensos ou diretrizes () Livros () Normas ou instruções oficiais () Outras _____
3. Hierarquia das evidências*	
() Nível 1 () Nível 2 () Nível 3 () Nível 4 () Nível 5 () Nível 6	
E. Biomarcadores abordados	
1. Tipo de amostra biológica	
2. Método de detecção	
3. Pontos de corte ou valores de referência	
4. Conceito e estrutura do biomarcador	
5. Importância fisiopatológica	
6. Metabolismo	
7. Eliminação ou excreção	
8. Interferentes na análise	
9. Notas e observações relatadas	
10. Limitações de uso e possíveis biomarcadores complementares	

*Nível 1: evidências resultantes da metanálise de estudos clínicos controlados e randomizados; Nível 2: evidências obtidas de estudos de intervenção ou ensaios clínicos; Nível 3: evidências de estudos de associação; Nível 4: evidências de estudos descritivos ou com abordagem qualitativa; Nível 5: evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência; Nível 6: evidências baseadas em opiniões de especialistas ou instituições laboratoriais (adaptado de STETLER *et al.*, 1998).

ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
FEIRA DE SANTANA - UEFS



Continuação do Parecer: 202.001

Periodontia, da Disciplina Diagnóstico Oral I do Curso de Odontologia da Universidade Estadual de Feira de Santana, e terá a condição da gengiva acompanhada por tempo indeterminado, se for de sua vontade." (p. 80)

O Projeto está orçado em R\$ 6761,00, com contrapartida do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPIM) da UEFS.

Objetivo da Pesquisa:

Geral

"Estimar associação entre periodontite e síndrome metabólica em indivíduos adultos atendidos no Centro de Atendimento a Diabéticos e Hipertensos em Feira de Santana, Bahia, Brasil."

Específico "Analisar a frequência da periodontite e síndrome metabólica na amostra;

Avaliar a condição bucal de indivíduos adultos atendidos no Centro de Atendimento a Diabéticos e Hipertensos em Feira de Santana, Bahia, Brasil" (p. 46)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os RISCOS são informados no TCLE como possibilidades de o participante sentir-se constrangido, ou de recear a divulgação inadequada dos dados, mas em ambas as situações, já estão previstas medidas protetoras dos riscos.

Informa que os BENEFÍCIOS serão que "os resultados obtidos com essa pesquisa poderão contribuir para um melhor conhecimento a cerca da ocorrência de periodontite e síndrome metabólica em indivíduos adultos, e conseqüente o reconhecimento destas, para a inclusão nas medidas de políticas públicas voltadas para a saúde e bem-estar" (TCLE).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está fundamentado teoricamente, com desenho metodológico adequado e pode apresentar benefícios tanto aos participantes quanto ao desenvolvimento científico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos (Projeto Completo anexado, Folha de Rosto, TCLE, Instrumento de coleta de dados, autorização do responsável pela instituição onde será realizada a pesquisa, declarações de pesquisadores colaboradores se comprometendo em observar a Resolução 196/96) solicitados pelo CEP foram apresentados adequadamente.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após o atendimento das pendências, o Projeto está aprovado para execução.

Endereço: Km 03 - BR 116- Campus Universitário

Bairro: Módulo I

CEP: 44.031-480

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3181-8087

E-mail: cep.uefs@yahoo.com.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA - UEFS



Continuação do Pareser: 302.031

Periodontia, da Disciplina Diagnóstico Oral I do Curso de Odontologia da Universidade Estadual de Feira de Santana, e terá a condição da gengiva acompanhada por tempo indeterminado, se for de sua vontade." (p. 80)

O Projeto está orçado em R\$ 6761,00, com contrapartida do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPIIM) da UEFS.

Objetivo da Pesquisa:

Geral

"Estimar associação entre periodontite e síndrome metabólica em indivíduos adultos atendidos no Centro de Atendimento a Diabéticos e Hipertensos em Feira de Santana, Bahia, Brasil."

Específico "Analisar a frequência da periodontite e síndrome metabólica na amostra;

Avaliar a condição bucal de indivíduos adultos atendidos no Centro de Atendimento a Diabéticos e Hipertensos em Feira de Santana, Bahia, Brasil" (p. 46)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os RISCOS são informados no TCLE como possibilidades de o participante sentir-se constrangido, ou de rejeitar a divulgação inadequada dos dados, mas em ambas as situações, já estão previstas medidas protetoras dos riscos.

Informa que os BENEFÍCIOS serão que "os resultados obtidos com essa pesquisa poderão contribuir para um melhor conhecimento a cerca da ocorrência de periodontite e síndrome metabólica em indivíduos adultos, e consequente o reconhecimento destas, para a inclusão nas medidas de políticas públicas voltadas para a saúde e bem-estar" (TCLE).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está fundamentado teoricamente, com desenho metodológico adequado e pode apresentar benefícios tanto aos participantes quanto ao desenvolvimento científico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos (Projeto Completo anexado, Folha de Rosto, TCLE, Instrumento de coleta de dados, autorização do responsável pela Instituição onde será realizada a pesquisa, declarações de pesquisadores colaboradores se comprometendo em observar a Resolução 196/96) solicitados pelo CEP foram apresentados adequadamente.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após o atendimento das pendências, o Projeto está aprovado para execução.

Endereço: Km 03 - BR 116 - Campus Universitário

Bairro: Módulo I

CEP: 44.031-460

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3161-8067

E-mail: cep.uefs@yahoo.com.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA - UEFS



Continuação do Parecer: 302.031

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Tenho muita satisfação em Informar-lhe que o atendimento às pendências referente ao seu Projeto de Pesquisa satisfaz às exigências da Res. 196/96. Assim, seu projeto foi Aprovado, podendo ser iniciada a coleta de dados com os sujeitos da pesquisa conforme orienta o Cap. IX.2, alínea a, e Res. 196/96.

Relembro que conforme Institui a Res. 196/96, Vossa Senhoria deverá enviar a este CEP relatórios anuais de atividades pertinentes ao referido projeto e um relatório final tão logo a pesquisa seja concluída.

Em nome dos membros CEP/UEFS, desejo-lhe pleno sucesso no desenvolvimento dos trabalhos e, em tempo oportuno, um ano (12/06/2014), este CEP aguardará o recebimento dos referidos relatórios.

FEIRA DE SANTANA, 12 de Junho de 2013

Assinador por:

ANDRÉA SILENE ALVES FERREIRA MELO
(Coordenador)

Endereço: Km 03 - BR 116- Campus Universitário

Bairro: Módulo I

CEP: 44.031-460

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3161-8067

E-mail: cep.uefs@yahoo.com.br

ANEXO 2 -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, avaliar a influência da periodontite sobre a síndrome metabólica. Sua participação no estudo será responder a um questionário, sobre suas condições sociodemográficas, estilo de vida, biologia humana, cuidados com a saúde e atenção odontológica. Serão realizados exames bucais para avaliar a presença da periodontite, com o uso de um espelho bucal e uma sonda exploradora esterilizados, em volta de todos os dentes. Para avaliar a presença da síndrome metabólica será realizado exame físico do aparelho cardiovascular e da pele e ao final de sangue, com uso de fita inelástica, estetoscópio, esfigmomanômetro, garrote, agulha e uma seringa descartável. O seu prontuário será consultado, para obtermos informações sobre situação de saúde. O risco em participar desta pesquisa envolve o constrangimento, que poderá ser evitado utilizando uma sala onde o sujeito esteja disponível e em um espaço afastado de outras pessoas, além do risco de divulgação inadequada dos dados, no entanto deixamos claro que serão tratados com sigilo e confidencialidade, sendo o questionário aplicado a cada sujeito por vez, bem como, os demais procedimentos, evitando o risco citado. Como benefícios, os resultados obtidos com essa pesquisa poderão contribuir para um melhor conhecimento acerca da ocorrência de periodontite e síndrome metabólica em indivíduos adultos, e consequente o reconhecimento destas, para a inclusão nas medidas de políticas públicas voltadas para a saúde e bem-estar. Você estará livre para recusar sua participação na pesquisa ou poderá desistir de participar da mesma em qualquer momento, sem necessidade de explicar a sua desistência, bem como poderá pedir informações sobre a pesquisa se assim julgar necessário. Deixamos claro que não existirão custos financeiros associados a sua participação na pesquisa. Salientamos que os registros da pesquisa estarão disponíveis para revisão dos pesquisadores envolvidos e que sua identidade não será revelada em nenhuma publicação desta pesquisa, 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 serão encaminhados para tratamento odontológico na clínica de extensão em Periodontia, da Disciplina Diagnóstico Oral I do Curso de Odontologia da Universidade Estadual de Feira de Santana, e terá a condição da gengiva acompanhada por tempo indeterminado, se for de sua vontade. Além disso, despesa decorrente da participação na pesquisa será paga pelos pesquisadores, assim como qualquer indenização ou ressarcimento por qualquer dano que por ventura possa ocorrer.

SUA ASSINATURA INDICA QUE VOCÊ DECIDIU PARTICIPAR DA PESQUISA COMO VOLUNTÁRIO E QUE LEU E ENTENDEU TODAS AS INFORMAÇÕES ACIMA EXPLICADAS. ESTE TERMO É COMPOSTO POR DUAS VIAS DE IGUAL CONTEÚDO, SENDO QUE UMA É PARA ARMAZENAMENTO DO PESQUISADOR E A OUTRA DO VOLUNTÁRIO DA PESQUISA.

Nome do voluntário

Assinatura do pesquisador

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 3 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA (UEFS)
NÚCLEO DE PESQUISA, PRÁTICA INTEGRADA E INVESTIGAÇÃO MULTIDISCIPLINAR (NUPPIIM)

INQUÉRITO: DOENÇA PERIODONTAL, SÍNDROME METABÓLICA E COMPLICAÇÕES DO DIABETES

Nº _____

Aplicado

- () Tratamento periodontal últimos seis meses () Diabetes Gestacional
() Menos de 4 dentes () Terapia antibiótica nos últimos 6 meses
() Alterações sistêmicas que justifiquem antibiótico profilaxia prévia ao exame periodontal

1 Dados Pessoais

Nome: _____

End: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____

Estado: _____

Telefone: _____ RG: _____ Profissão: _____ Naturalidade: _____

Local de residência: () 1. Urbana () 2. Zona Rural

Data de Nascimento ____/____/____ Idade (em anos): ____

2 **Sexo:** () Masculino () Feminino

3 **Raça/Cor (autorreferida):** () Amarelo () Branco () Negro () Pardo () Sem declaração

4 **Quantos anos estudou:** _____

5 Ocupação Atual:

() Desempregado Tempo de desemprego em anos: ____ Ocupação anterior: _____

() Empregado Qual a sua ocupação: _____ Há quanto tempo está nessa ocupação em anos: _____

() Aposentado () Tempo de aposentadoria em anos

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 consumiu Com que frequência consumia: _____ Quanto tempo consumiu: _____

Que tipo de bebida consumia: _____ Há quanto tempo deixou de consumir: _____

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 () Às 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

Como controla o diabetes? _____

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 Derrame (AVE): () 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 Uso de medicamentos hiperglicemiantes (Corticosteróides, betabloqueadores, diuréticos):

() Sim () Não () Não Sabe Quais: _____

() Quanto usa: _____ Com que frequência usa: _____

Usa Insulina? () Sim () Não () Quanto usa: _____ Com que frequência usa: _____

Usa medicação para colesterol (estatinas)? () Sim () Não () Quanto e como usa: _____

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 Nº 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: _____

Pulso (arterial radial): _____

Frequência Respiratória: _____

Peso: _____

Altura: _____

Circunferência abdominal: _____

Diabetes e suas complicações:

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

Complicações microvasculares do diabetes:

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

Se sim, fez algum tratamento cirúrgico? () Sim () Não Qual? _____

Tem Nefropatia () Sim () Não Há quanto tempo? _____ Qual comprometimento? _____

Se sim, faz hemodiálise? () Sim () Não Há quanto tempo? _____

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

Tem feridas diabéticas? () Sim ()

Não Onde: _____ Há quanto tempo? _____

Já teve feridas diabéticas? () Sim () Não Onde: _____ Há quanto tempo? _____

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

Já teve 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: ____/____/____
Dosagem: _____		
Glicemia de jejum	Data do exame: ____/____/____	Data da coleta: ____/____/____
Dosagem: _____		
HDL Colesterol	Data do exame: ____/____/____	Data da coleta: ____/____/____
Dosagem: _____		
Colesterol total	Data do exame: ____/____/____	Data da coleta: ____/____/____
Dosagem: _____		
HBA1C	Data do exame: ____/____/____	Data da coleta: ____/____/____
Dosagem: _____		
LDL Colesterol	Data do exame: ____/____/____	Data da coleta: ____/____/____
Dosagem: _____		
Microalbuminúria	Data da coleta ____/____/____	
Resultado: _____		
PCR Ultrassensível	Data da coleta ____/____/____	
Resultado: _____		
Insulina Plasmática	Data da coleta ____/____/____	
Resultado: _____		
Amilase	Data da coleta ____/____/____	
Resultado: _____		
Lipase	Data da coleta ____/____/____	
Resultado: _____		
Lipoproteína A	Data da coleta ____/____/____	
Resultado: _____		
Ácido Úrico	Data da coleta ____/____/____	
Resultado: _____		
Frutosamina	Data da coleta ____/____/____	
Resultado: _____		

Data exam: ____/____/____
Diagnóstico DP: _____

No.: _____
Nome: _____
Examinador: _____

[illegible]