



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

SAMILLY SILVA MIRANDA

**PERIODONTITE E SÍNDROME METABÓLICA: É POSSÍVEL
EXPLICAR ESSA ASSOCIAÇÃO?**

Feira de Santana - Bahia

2019

SAMILLY SILVA MIRANDA

**PERIODONTITE E SÍNDROME METABÓLICA: É POSSÍVEL
EXPLICAR ESSA ASSOCIAÇÃO?**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, como requisito para obtenção de título de Doutora em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho

Coorientadora: Profa. Dra. Simone Seixas da Cruz

Área de concentração: Saúde Coletiva

Linha de pesquisa: Epidemiologia das doenças bucais

Feira de Santana - Bahia

2019

Ficha Catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteadó - UEFS

M645p Miranda, Samilly Silva

Periodontite e síndrome metabólica: é possível explicar essa
associação? / Samilly Silva Miranda. - 2019.
163 f.: il.

Orientador: Isaac Suzart Gomes Filho.

Coorientadora: Simone Seixas da Cruz.

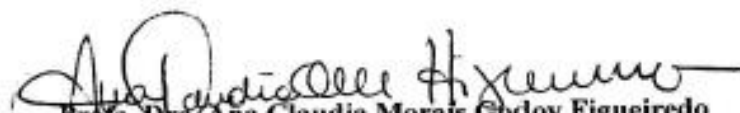
Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Feira de Santana,
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2019.

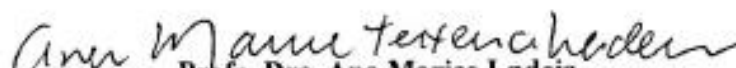
1. Periodontite - Síndrome metabólica. I. Gomes Filho, Isaac Suzart,
orient. II. Cruz, Simone Seixas da coorient. III. Universidade Estadual de
Feira de Santana. IV. Título.

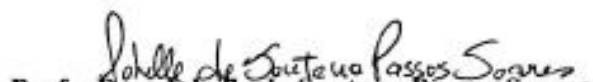
CDU: 616.314.17-008.1

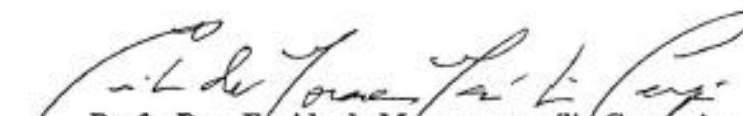
Lívia Sandes Mota Rabelo – Bibliotecária CRB5/1647

BANCA EXAMINADORA


Profa. Dra. Ana Claudia Moraes Godoy Figueiredo
(Secretaria de Saúde de Brasília)


Profa. Dra. Ana Marice Ladeia
(Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública)


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


Profa. Dra. Eneida de Moraes marcilio Cerqueira
(Universidade Estadual de Feira de Santana)


Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho
(Universidade Estadual de Feira de Santana)
Orientador e Presidente da Banca

Feira de Santana – BA

2019

AGRADECIMENTOS

Ao fim desta etapa, chega o momento de agradecer a todos que fizeram parte da minha trajetória até essa conquista. Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e por ter me concebido coragem e força para seguir em frente.

Aos meus pais Antonio Miranda e Ednalva Miranda por serem o meu porto seguro, o meu orgulho e a minha inspiração. Aos meus avós João Carneiro e Josefa Lucia, por me demonstrarem que a simplicidade e a fé sempre nos farão alcançar os sonhos. Aos meus irmãos Kamilla Miranda, que sempre foi o reflexo de sabedoria, coragem e determinação, e Victor Miranda, exemplo de alegria e companheirismo. Ao meu amor, Marcelo Lopes, por ter me acompanhado nessa trajetória com paciência, respeito e dedicação.

Aos meus ilustres orientadores: Professor Dr. Isaac Suzart, pela dedicação, paciência, disponibilidade e pela contribuição preciosa no nascimento e desenvolvimento desta tese. Sem o seu apoio, nada disso seria possível. É imensurável o crescimento profissional e pessoal que obtive com seus ensinamentos. Tenho orgulho de ter sido sua orientanda. A professora Dra. Simone Seixas, pelas contribuições primorosas e pela sua delicadeza na arte de ensinar.

A professora Dra. Julita Coelho, uma mãe que ganhei na minha vida acadêmica e que se manteve ao meu lado em todos os momentos de alegria e também, de tristeza. Sempre me incentivou e acreditou em mim. Obrigada por tudo. Às professoras, Dra. Johelle Passos Soares, Dra. Ana Marice Ladeia, Dra. Eneida Cerqueira e Dra. Ana Godoy pelo cuidado e dedicação em contribuir com a melhoria da qualidade desta tese. Aos mestres do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (UEFS), por todos os ensinamentos no decorrer do curso. Aos amigos(as) que ganhei e cultivei ao longo do doutorado. Vocês são especiais. Aos funcionários, pela presteza em ajudar no que fosse necessário. A todo grupo do NUPPIIM, pelos momentos de aprendizado e alegria. Aos participantes do projeto, que me fazer mais humana, humilde e profissional.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), pela bolsa de doutorado concedida para o desenvolvimento das atividades propostas. MUITO OBRIGADA!

“Você não acorda e simplesmente vira uma borboleta. O crescimento é um processo”.

Rupi Kaur

MIRANDA, Samilly Silva. **Periodontite e síndrome metabólica: é possível explicar essa associação?** 163 f. 2019. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2019.

RESUMO

A periodontite é uma enfermidade multifatorial considerada exposição para doenças sistêmicas, a exemplo da síndrome metabólica. **Objetivo:** Realizar revisão sistemática buscando avaliar a influência do tratamento periodontal na síndrome metabólica e estimar a partir de uma análise hierarquizada a associação entre a periodontite e a síndrome metabólica. **Método:** Esta investigação foi dividida em duas etapas. Na primeira (**estudo 1**), foi conduzida uma revisão sistemática com estudos de intervenção que avaliaram o efeito da terapia periodontal em indivíduos com síndrome metabólica, publicados até agosto de 2019. Os estudos foram identificados nas bases de dados: Medline, Scopus, Web of Science, SciELO, Lilacs, Cochrane, além da busca das referências dos artigos incluídos, resumos de congressos e bancos de dados contendo literatura cinzenta (ProQuest) e na base *Clinical Trials*. Na segunda (**estudo 2**), foi realizado um estudo de corte transversal com 1.193 indivíduos na cidade de Feira de Santana, Bahia, Brasil. O diagnóstico da periodontite foi realizado após exame periodontal completo, empregando profundidade de sondagem e nível de inserção clínica. Para o diagnóstico da síndrome metabólica cinco componentes foram avaliados (circunferência abdominal, hipertensão arterial, lipoproteína de alta densidade - HDL, triglicerídeos e glicemia). O diagnóstico da síndrome metabólica foi feito utilizando tanto o critério da *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), quanto o da *International Diabetes Federation* (IDF). As Razões de Prevalência (RP) e seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%) ajustadas foram obtidas a partir da análise hierarquizada. **Resultados:** Os achados foram apresentados em forma de artigo. **Artigo 1** - Após seleção dos estudos por três revisores independentes, quatro artigos foram incluídos na revisão. Os resultados não permitiram estimativa de medidas metanalíticas, porém sinalizaram que a terapia periodontal pode ter contribuições no controle da síndrome metabólica. **Artigo 2** - A frequência da síndrome metabólica entre os expostos à periodontite foi de 48% e entre os não expostos de 28,8%, considerando o critério NCEP-ATP III e de 48,1% e 31,4%, respectivamente, para o critério IDF. No modelo ajustado final, a ocorrência dos indivíduos com diagnóstico de periodontite terem síndrome metabólica foi 1,55 vezes maior que entre aqueles sem a referida doença bucal: $RP_{ajustada} = 1,55$, IC 95%: [1,21-1,89], para o critério NCEP-ATP III. Para o critério IDF, essa probabilidade foi 1,41 vezes maior: $RP_{ajustada} = 1,41$, IC 95%: [1,16-1,12]. **Conclusões:** A revisão sistemática mostrou que ainda existe a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados, com melhor qualidade metodológica para definir a questão de pesquisa, com resultados disponíveis de forma clara, antes e após a terapia periodontal. Além disso, o estudo observacional sinalizou que a periodontite está associada positivamente a síndrome metabólica, demonstrando que a periodontite pode contribuir na ocorrência/exacerbação da síndrome metabólica, e que, portanto, é necessário melhor investigar o papel da atenção odontológica na prevenção/controle da síndrome metabólica.

Palavras-chave: Doença periodontal; Periodontite; Doenças metabólicas; Síndrome Metabólica: Epidemiologia.

MIRANDA, Samilly Silva. **Periodontitis and metabolic syndrome: is it possible to explain this association?** 163 f. 2019. Thesis (Doctorate) – Feira de Santana State University, Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2019.

ABSTRACT

Periodontitis is a multifactorial disease considered exposure to systemic diseases, such as metabolic syndrome. **Aim:** Perform a systematic review seeking to evaluate the influence of periodontal treatment on metabolic syndrome and to estimate from a hierarchical analysis the association between periodontitis and metabolic syndrome. **Method:** This investigation was divided into two stages. In the first (study 1), a systematic review with intervention studies that evaluated the effect of periodontal therapy on individuals with metabolic syndrome, published until August 2019, was performed. The studies were identified in the databases: Medline, Scopus, Web of Science, SciELO, Lilacs and Cochrane. In addition, references of included articles, abstracts from congresses and database containing gray literature (ProQuest) and the Clinical Trials database. In the second stage (study 2), a cross-sectional study was performed with 1,193 individuals in the city of Feira de Santana, Bahia, Brazil. The diagnosis of periodontitis was made after a complete periodontal examination, employing probing depth and clinical insertion level. To diagnose the metabolic syndrome five clinical conditions were evaluated (waist circumference, arterial hypertension, high density lipoprotein - HDL, triglycerides and glycemia). The diagnosis of metabolic syndrome was made using both the National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) criteria and the International Diabetes Federation (IDF) criteria. Prevalence ratios (PR) and their respective 95% confidence intervals (95% CI) were obtained from the hierarchical analysis. **Results:** The findings were presented as articles. **The article 1** - After selection of studies by three independent reviewers, four articles were included in the review. The results did not provide adequate estimation of metanalytic measurements, but indicated that periodontal therapy may contribute to the control of metabolic syndrome. **The article 2** - The frequency of metabolic syndrome among those exposed to periodontitis was 48% and among those not exposed 28.8%, considering the NCEP-ATP III criteria and 48.1% and 31.4%, respectively, to the IDF criteria. In the final adjusted model, the occurrence of individuals with periodontitis who have metabolic syndrome was 1.55 times higher than among those without this oral disease: $RP_{adjusted} = 1.55$, IC 95%: [1.21-1.89], to NCEP-ATP III criteria. To the IDF criteria, this probability was 1.41 times higher: $RP_{adjusted} = 1.41$, IC 95%: [1.16-1.12]. **Conclusions:** The systematic review showed that there is still a need for further randomized clinical trials with better methodological quality to define the research question, with clearly available results before and after periodontal therapy. In addition, the observational study indicated that periodontitis is positively associated with metabolic syndrome, demonstrating that it may contribute to the occurrence/exacerbation of metabolic syndrome, and therefore it is necessary to further investigate the role of dental care as prevention/control of metabolic syndrome.

Keywords: Periodontal disease; Periodontitis; Metabolic diseases; Metabolic Syndrome; Epidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Diagrama da plausibilidade biológica para a associação entre periodontite e síndrome metabólica.....	41
Figura 2: Diagrama do modelo teórico da associação entre periodontite a síndrome metabólica.....	47
Figura 3: Fluxograma proposto pelo método PRISMA para descrição da seleção dos artigos da revisão sistemática com metanálise.....	52
Figura 4: Diagrama do tipo de estudo de corte transversal para medir a associação entre periodontite e síndrome metabólica.....	54
Figura 5: Modelo explicativo da associação entre a periodontite e a síndrome metabólica.....	62

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação da periodontite segundo critérios de Gomes-Filho <i>et al.</i> (2018) e Page; Eke (2007) e Eke <i>et al.</i> (2012)	17
Quadro 2: Critérios de diagnóstico da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III e IDF.....	24
Quadro 3: Estudos que investigaram a associação entre periodontite e síndrome metabólica.....	27
Quadro 4: Resumo de trabalhos que estudaram a influência do tratamento periodontal na síndrome metabólica.....	35
Quadro 5: Descritores que foram utilizados para as buscas nas bases de dados selecionadas para a revisão sistemática	50
Quadro 6: Critérios de diagnóstico da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III e IDF.....	59
Quadro 7: Categorização das variáveis segundo nível hierárquico distal.....	60
Quadro 8: Categorização das variáveis segundo nível hierárquico intermediário.....	60
Quadro 9: Categorização das variáveis segundo nível hierárquico proximal.....	61

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

CADH	Centro de Atendimento ao Diabético e Hipertenso
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPI	Índice periodontal comunitário
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DP	Doença Periodontal
GLUT-4	Transportador de Glicose tipo 4
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
IP	Índice de Placa
IRS-1	Substrato do Receptor de Insulina-1
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
NCEP ATP III	<i>National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III</i>
NIC	Nível de Inserção Clínica
NUPPIIM	Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C-Reativa
POA	Perda de Osso Alveolar
PS	Profundidade de Sondagem
RI	Resistência Insulínica
SM	Síndrome Metabólica
SS	Sangramento à Sondagem
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UEFS	Universidade Estadual de Feira de Santana
UFBA	Universidade Federal da Bahia
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Periodontite	13
2.2 Critérios de Diagnóstico da Periodontite.....	15
2.3 Tratamento Periodontal.....	17
2.4 Síndrome Metabólica	19
2.4.1 Obesidade	20
2.4.2 Dislipidemia.....	21
2.4.3 Resistência Insulínica	21
2.4.4 Hipertensão Arterial Sistêmica	22
2.5 Critérios de Diagnóstico da Síndrome Metabólica	23
2.6 Associação entre Periodontite e Síndrome Metabólica	24
3 MARCO TEÓRICO	38
3.1 Plausibilidade Biológica	38
3.2 Determinação social.....	42
4 OBJETIVOS	48
4.1 Objetivo Geral.....	48
4.2 Objetivos Específicos	48
5 MATERIAIS E MÉTODOS	49
5.1 Estudo 1	49
5.2 Estudo 2	54
6 ASPECTOS ÉTICOS	63
7 RESULTADOS	65
7.1 Artigo 1	66
7.2 Artigo 2	87
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	114
REFERÊNCIAS.....	117
APÊNDICES	131
ANEXOS.....	135

1 INTRODUÇÃO

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) representam risco à saúde e desenvolvimento a todas as nações. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima em cerca de 41 milhões as mortes anuais por esse grupo de doenças, cujas taxas de mortalidade são muito mais elevadas nos países de baixa e média renda (WHO, 2018). Além de acentuar as desigualdades sociais entre os povos, essas doenças podem levar a incapacidades, ocasionando sofrimentos e custos materiais diretos aos indivíduos e suas famílias, assim como representam um importante impacto financeiro no sistema de saúde (MALTA; SILVA JÚNIOR, 2013).

A Síndrome Metabólica (SM) é uma combinação de marcadores de risco que aumentam a probabilidade de um indivíduo desenvolver uma doença crônica (RAO *et al.*, 2014). É constituída por um conjunto de alterações físicas e fisiológicas relacionadas à obesidade abdominal, hipertensão arterial, dislipidemia aterogênica e intolerância à insulina, bem como inflamação crônica e estado pré-trombótico (GRUNDY *et al.*, 2005). Se destaca por ser um dos agravos mais frequentes na atualidade. Estima-se que afeta cerca de 17 a 32% da população mundial, sendo ainda responsável por 7% da mortalidade global e por 17% dos óbitos ligados às doenças cardiovasculares (DAY *et al.*, 2007; LIRA NETO *et al.*, 2017).

Apesar de ser caracterizada como uma condição multifatorial, os principais fatores para a ocorrência da SM são a genética, condição inflamatória, padrões alimentares e estilo de vida (TURI *et al.*, 2016). Algumas descobertas têm sinalizado que infecções e inflamações crônicas, tais como a periodontite, podem favorecer à ocorrência e/ou progressão da SM. As bactérias orais e/ou os seus produtos podem chegar à circulação sanguínea, e promover a exacerbação dos processos inflamatórios e imunológicos que iniciam ou favorecem a SM (GOMES-FILHO *et al.*, 2016; KUMAR *et al.*, 2016; MUSSCOPF *et al.*, 2016).

Assim como a SM, as doenças periodontais (gingivite e periodontite) são prevalentes em países desenvolvidos e em desenvolvimento e afetam cerca de 20 a 50% da população mundial (SANZ *et al.*, 2010; NAZIR, 2017). A periodontite corresponde a uma infecção bacteriana, caracterizada por inflamação e destruição de tecidos que eventualmente levam à perda do dente (BECK *et al.* 1996; OFFENBACHER, 1996). Segundo dados do 11º Workshop Europeu de Periodontologia, que utilizou 16 revisões sistemáticas para embasar as discussões, a prevalência de periodontite permanece alta. Ela acomete mais de 50% da população adulta, enquanto suas formas graves afetam 11% dos adultos, tornando a periodontite grave a sexta doença mais prevalente da humanidade (TONETTI *et al.*, 2015).

Na América Latina a prevalência de periodontite crônica varia de 40% a 80%, principalmente em decorrência de diferenças regionais e nos critérios diagnósticos (OPPERMANN *et al.*, 2007). No Brasil, no grupo etário de 35 a 44 anos, 19,4% dos indivíduos examinados no projeto SB Brasil 2010, tinham bolsas periodontais, sendo 15,2% rasas e 4,2% profundas. As condições periodontais nas regiões Norte e Nordeste foram piores em todas as idades e os grupos etários, quando comparadas com as constatadas nas demais regiões (BRASIL, 2012).

Resultados de pesquisa sobre a associação entre a periodontite e a SM tem sido publicados, muito embora o tema ainda seja recente. A última publicação conjunta sobre o tópico das maiores entidades mundiais que reúnem especialistas da área de Periodontia, a Associação Americana de Periodontia e a Federação Europeia de Periodontologia, foi realizada em 2013, com informações muito incipientes sobre o tema, principalmente em relação a direção da associação (LINDEN *et al.*, 2013). Nos últimos anos, resultados de trabalhos foram divulgados (BORGES *et al.*, 2007; D'AIUTO *et al.*, 2008; MORITA *et al.*, 2009; NESBITT *et al.*, 2010; MORITA *et al.*, 2010; FUKUI *et al.*, 2012; HAN *et al.*, 2012; TU *et al.*, 2013; KIM *et al.*, 2018; SAKURAI *et al.*, 2019) e duas revisões sistemáticas foram encontradas (NIBALI *et al.*, 2013; DAUDT *et al.*, 2018), sinalizando a necessidade de estudos adicionais com melhor qualidade no método para se obter dados mais fidedignos sobre a associação entre a periodontite e a SM, reduzindo a heterogeneidade entre as investigações existentes.

De 2013 até o momento atual, a controvérsia ainda prevalece sobre a mencionada relação, e na tentativa de confirmar a associação positiva, estudos de intervenção foram desenvolvidos para se avaliar o efeito do tratamento periodontal na SM. Sabendo-se da relevância em nível de saúde pública tanto da periodontite como da SM e do desenvolvimento de pesquisas mais elaboradas para explicação da possível associação entre esses agravos, esta tese foi elaborada com a construção de dois artigos. O primeiro é uma revisão sistemática para investigar os estudos prévios existentes sobre a influência do tratamento periodontal na SM. O segundo buscou estimar a associação entre a periodontite e a SM, baseado em um modelo teórico-conceitual de identificação de características que possam influenciar os achados finais da associação em estudo, gerados por erro sistemático de confundimento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Este capítulo está dividido em seis partes. Na primeira, é abordada a conceituação e prevalência da periodontite, e na sequência, os critérios de diagnóstico da periodontite e o tratamento periodontal. Na quarta e quinta partes, a SM será conceituada e seus critérios de diagnósticos serão discutidos. Posteriormente, a relação da periodontite com a SM será descrita por meio de estudos de associação e intervenção.

2.1 Periodontite

O periodonto é constituído por um conjunto de tecidos de proteção e sustentação e forma uma unidade de desenvolvimento, biológica e funcional, que compreende os seguintes tecidos: a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento radicular e o osso alveolar. A principal função do periodonto é inserir o dente no tecido ósseo dos maxilares e manter a integridade da superfície da mucosa mastigatória da cavidade bucal (LINDHE *et al.*, 2005).

Quando a(s) estrutura(s) que compõe(m) o periodonto são agredidas, ocorrem as doenças periodontais, que incluem gengivite e periodontite. A gengivite é caracterizada pela presença de sinais clínicos de inflamação confinados à gengiva e associados aos dentes, não demonstrando perda de inserção (CARRANZA *et al.*, 2011). A gengivite geralmente está associada a placa e/ou alterações hormonais endógenas, drogas, doenças sistêmicas e desnutrição. Quando tratada, a gengiva se restabelece, porém, quando mantida a inflamação gengival, esta é considerada um pré-requisito necessário para o desenvolvimento subsequente de periodontite e perda de inserção progressiva ao redor dos dentes. O manejo da gengivite é, portanto, uma importante estratégia de prevenção para periodontite (MURAKAMI *et al.*, 2018).

Nesta linha de raciocínio, quando ocorre a inflamação dos tecidos gengivais associada a alguma perda de inserção do ligamento periodontal e do suporte ósseo, estamos nos referindo a periodontite (CARRANZA *et al.*, 2011). A periodontite pode ainda, ser classificada em periodontite crônica, quando a perda do suporte periodontal é lenta e progressiva, e em periodontite agressiva, que se caracteriza pela rápida perda das estruturas de sustentação do dente em indivíduos mais jovens (KEESTRA *et al.*, 2014).

A periodontite crônica, é considerada como a segunda enfermidade bucal mais prevalente no mundo, acometendo indivíduos tanto em países desenvolvidos – nos quais a prevalência de alterações nos tecidos periodontais entre adultos, na terceira década de vida,

pode chegar a 85% – quanto em países em desenvolvimento (LINDHE *et al.*, 2010; PETERSEN; OGAWA 2012). Ela está associada a presença de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis*, dentre outros. Estes microrganismos patogênicos existem em uma comunidade organizada denominada biofilme, que consiste em pelo menos 800 espécies bacterianas. Nesta estrutura, as bactérias ficam relativamente protegidas dos mecanismos de defesa do hospedeiro, o que justifica a necessidade do rompimento mecânico do biofilme bacterianos, como um fator associado ao tratamento periodontal efetivo (NEVILLE *et al.*, 2016; GURAV, 2014).

A periodontite caracteriza-se pela presença de sangramento, edema e aumento do fluido sulcular, resultantes da atividade inflamatória (mediada por bactérias ou endotoxinas) e da resposta imunológica/humoral do hospedeiro (mediada por leucócitos polimorfonucleares, linfócitos, imunoglobulinas e sistema complemento). Neutrófilos, monócitos e outras células produzem citocinas imunes inatas, como interleucinas e fator de necrose tumoral (TNF) no periodonto afetado. Estas citocinas têm papel importante no processo de reabsorção óssea e destruição do tecido periodontal. A progressão da doença ocorre de modo imprevisível, em surtos localmente específicos e sua evolução pode culminar com a perda das unidades dentárias envolvidas (GENCO *et al.*, 1998; COCHRAN, 2008).

Apesar da presença do biofilme dental e das bactérias serem consideradas a principal etiologia (DIXON *et al.*, 2009; ARORA *et al.*, 2013), a periodontite é fruto de uma complexa interação de outros determinantes, a exemplo de condições sistêmicas e psicossociais do hospedeiro, que influenciam no comprometimento do tecido ósseo e ligamentos periodontais (GENCO *et al.*, 1999; LINDEN *et al.*, 2013). Logo, fatores de risco para a periodontite podem ser sistêmicos ou locais, e aqueles que são sistêmicos incluem os relacionados aos hábitos de vida e condição de saúde, quais sejam: hábito de fumar, consumo de bebida alcoólica, diabetes, obesidade, estresse, osteopenia, consumo dietético inadequado de cálcio e vitamina D, dentre outros (GENCO; BORGNACKE, 2013; BERGLUNDH *et al.*, 2018).

Ademais, existem evidências de que a inflamação periodontal favorece a entrada de agentes microbianos orais e seus fatores de virulência na corrente sanguínea, justificado pelos níveis séricos elevados de proteína C-reativa (PCR) e outros marcadores de fase aguda em indivíduos com periodontite (TAYLOR *et al.*, 2013; SCHENKEIN; BRUNO, 2013). É com este raciocínio, que a periodontite é considerada como fator de exposição para doenças como diabetes, doenças cardiovasculares, a exemplo de eventos trombóticos, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, asma grave, SM, dentre outras. (SCHENKEIN; BRUNO, 2013; CHAPPLE *et al.*, 2013; LINDEN *et al.*, 2013; GRURAV, 2014; SOLEDADE *et al.*, 2018).

2.2 Critérios de Diagnóstico da Periodontite

A partir da compreensão da patogênese da periodontite, o diagnóstico clínico é proposto na tentativa de mensurar a condição periodontal dos indivíduos acometidos. Logo, o diagnóstico deve ser preciso, consistente e de fácil execução. Em geral, tal diagnóstico envolve medição da profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), sangramento à sondagem (SS), e perda de osso alveolar (POA), com ou sem o uso de exames radiográficos (BUENO *et al.*, 2015).

No entanto, definições para periodontite têm sido apresentadas na literatura, embora ainda não exista consenso da forma mais adequada. No intuito de avançar nessa questão, em fevereiro de 2003, a Divisão de Saúde Oral do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), em colaboração com a Academia Americana de Periodontia AAP, nomeou um grupo de trabalho para examinar a viabilidade, e para identificar medidas válidas para a vigilância de base populacional da periodontite. Foi reafirmado que a precisão e reprodutibilidade das medições clínicas e do diagnóstico são importantes, porque pequenas alterações podem resultar em grandes mudanças na prevalência da doença (PAGE; EKE, 2007).

A partir desse trabalho, foi proposta uma análise das várias definições de casos utilizados em estudos de base populacional de periodontite, com o fito de delinear uma definição com maior precisão. Page e Eke (2007) utilizaram os resultados dos inquéritos nacionais sobre doença periodontal dos Estados Unidos realizados entre 1960 e 2000, juntamente com outros estudos clínicos publicados. Foi encontrado que o diagnóstico das doenças periodontais vem evoluindo ao longo do tempo, e que muitas das prevalências encontradas, podem não refletir claramente a realidade da época estudada, por superestimação ou subestimação.

Revelou-se a importância da avaliação completa de todos os dentes e em todos os sítios. Como a periodontite não é distribuída uniformemente na arcada dentária, exames parciais e de apenas sítios interproximais podem subestimar ou superestimar a prevalência do agravo (EKE *et al.*, 2012). Apesar de buscar superar as limitações dos critérios de diagnóstico que propõe exames parciais, por meio de dentes índices, o critério de diagnóstico definido pelo grupo, propõe exame periodontal apenas nos sítios interproximais dos dentes (mesio-vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual e disto-lingual), e considera somente o NIC e PS como parâmetros (Quadro 1).

Quase no mesmo período da reunião da CDC/AAP, no Brasil, com o mesmo intuito, Gomes-Filho e colaboradores (2005) cientes do grande número de critérios de definição da periodontite e da falta de consenso quanto ao melhor tipo de classificação para se estabelecer o diagnóstico desta enfermidade nos estudos que a associavam com 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.

Em 2018, foi publicada uma atualização dos critérios para o diagnóstico clínico das doenças periodontais desenvolvida por professores, pesquisadores e odontólogos da área de Periodontia e Epidemiologia do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPPIIM) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva UEFS, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva e Programa de Pós-Graduação em Odontologia e Saúde da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e do Programa de Pós-Graduação em Imunologia do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA (GOMES-FILHO *et al.*, 2018).

Os autores sinalizaram que os critérios devem considerar as especificidades de cada pesquisa e de cada grupo populacional a ser avaliado. Acrescentam a necessidade de treinamento e formação dos pesquisadores e a importância do exame de todos os dentes, considerando seis sítios por dente (GOMES-FILHO *et al.*, 2018). Para este critério, além do uso do NIC e PS, faz-se necessário à presença de SS (Quadro 1). O sangramento indica inflamação ativa da doença, fornecendo informações adicionais sobre o estado da doença periodontal. Esta foi uma das limitações elencadas por Eke *et al.* (2012).

No geral, estudos epidemiológicos empregam diagnósticos mais simplificados, visto que normalmente utilizam amostras grandes, que tendem a minimizar prováveis vieses de aferição. No entanto, existe maior possibilidade de diagnósticos falso-positivos. Por outro lado, pesquisas que visam avaliar a associação entre a periodontite e outro agravo, requerem maior precisão do critério de diagnóstico, de modo a garantir a confiabilidade da análise entre as variáveis principais e as covariáveis no processo de modelagem final (GOMES-FILHO *et al.*, 2006).

Quadro 1: Classificação da periodontite segundo critérios de Gomes-Filho *et al.* (2018) e Page; Eke (2007) e Eke *et al.* (2012).

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO	
Gomes-Filho <i>et al.</i> (2018)	Page; Eke (2007) e Eke <i>et al.</i> (2012)
PERIODONTITE	
≥ 4 dentes, com 1 ou mais sítios com profundidade de sondagem ≥ 4 mm, com perda de inserção clínica ≥ 3 mm no mesmo sítio, e presença de sangramento ao estímulo.	Indivíduos que apresentarem pelos menos 1 dos 3 níveis de gravidade da doença.
NÍVEIS DE GRAVIDADE	
GRAVE	
≥ 4 dentes, com 1 ou mais sítios com profundidade de sondagem ≥ 5 mm, com perda de inserção clínica ≥ 5 mm no mesmo sítio e presença de sangramento ao estímulo.	≥ 2 sítios interproximais com perda de inserção clínica ≥ 6 mm, em dentes diferentes, e pelo menos 1 sítio interproximal com profundidade de sondagem de 5 mm.
MODERADA	
≥ 4 dentes, com 1 ou mais sítios com profundidade de sondagem ≥ 4 mm, com perda de inserção clínica ≥ 3 mm no mesmo sítio e presença de sangramento ao estímulo.	≥ 2 sítios interproximais com perda de inserção clínica ≥ 4 mm ou pelo menos 2 sítios interproximais com profundidade de sondagem ≥ 5 mm, em dentes diferentes.
LEVE	
≥ 4 dentes, com 1 ou mais sítios com profundidade de sondagem ≥ 4 mm, com perda de inserção clínica ≥ 1 mm no mesmo sítio e presença de sangramento ao estímulo.	≥ 2 sítios interproximais com perda de inserção clínica ≥ 3 mm e pelo menos 2 sítios interproximais com profundidade de sondagem ≥ 4 mm em dentes diferentes ou 1 sítio com profundidade de sondagem ≥ 5 mm.
SEM PERIODONTITE	
Indivíduos que não se enquadraram em nenhum dos critérios acima.	Indivíduos que não se enquadraram em nenhum dos critérios acima.

2.3 Tratamento Periodontal

As doenças periodontais desencadeiam uma resposta inflamatória do indivíduo, tendo o biofilme dental como fator etiológico, associado com vários fatores locais e/ou sistêmicos (obesidade, diabetes, fator genético e tabagismo, por exemplo). Nesse sentido, os principais objetivos da terapia periodontal são redução da inflamação, por meio da remoção dos microrganismos presentes supragengivais e/ou subgengivais, ganho de inserção clínica, além da manutenção dos níveis de inserção estáveis ao longo do tempo (PORTO *et al.*, 2012).

O exame clínico constitui, portanto, o primeiro item do plano de tratamento periodontal, cuja finalidade é determinar o diagnóstico da doença, avaliar a extensão dos danos por ela causados, definir os procedimentos necessários ao tratamento e o prognóstico do caso (CARVALHO; TODESCAN, 1977). A anamnese permitirá a identificação de condições sistêmicas importantes que podem alterar tanto o curso de problemas bucais, quanto o tratamento oferecido. Pose-se citar as doenças cardiovasculares, diabetes, doenças hepáticas, doenças pulmonares, indivíduos em tratamento do câncer, dentre outras (CARRANZA *et al.*, 2011).

Para o indivíduo com o diagnóstico de gengivite, o tratamento periodontal pode restaurar a gengiva cronicamente inflamada de modo que, sob o ponto de vista clínico e estrutural, ela é praticamente idêntica a uma gengiva que nunca sofreu com o processo inflamatório. Quando do diagnóstico da periodontite, o tratamento periodontal, pode reduzir as bolsas periodontais, eliminar a infecção, deter a destruição do tecido mole e ósseo e reduzir a mobilidade anormal do dente (CARRANZA *et al.*, 2011).

O tratamento da periodontite frequentemente indicado é raspagem e alisamento corono-radicular para reduzir a atividade microbiana subgengival presente nos sítios comprometidos pela doença, associado com orientações de higiene oral. Entretanto, em situações em que indivíduos com periodontite crônica grave, pode ser necessário associar antibióticos ao tratamento periodontal não-cirúrgico para que ocorra uma melhora significativa dos parâmetros clínicos periodontais (AMORIM; GURGEL, 2016).

O desfecho clínico é amplamente dependente da habilidade do cirurgião dentista e da habilidade e motivação do paciente em praticar cuidados domiciliares adequados. Quando essas condições básicas são atendidas, a terapia não cirúrgica pode ser uma estratégia eficaz no tratamento da periodontite (APATZIDOU; KINANE, 2010). Para esta técnica são utilizados desde instrumentos manuais (curetas), até equipamentos ultrassônicos. Ambos são eficazes na remoção do cálculo supragengival e subgengival e na alteração da microbiota (KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017).

Ademais, estudos intervencionais que avaliaram o efeito da terapia periodontal, revelam redução dos níveis glicêmicos (KANDULURU *et al.*, 2014; KAUR *et al.*, 2015), dos níveis pressóricos (VIDAL *et al.*, 2013), dos níveis de PCR circulante e do aumento do HDL no soro (LEITE *et al.*, 2014).

2.4 Síndrome Metabólica

A SM apresenta ampla distribuição mundial. Na América Latina a sua prevalência alcançou um percentual 24,9% (OTT; KAL, 2012; LÓPEZ-JARAMILLO *et al.*, 2014). Dados representativos da prevalência da SM na população brasileira são ainda muito pontuais (BORGES *et al.*, 2007). Em 2013, estudo realizado com idosos no Rio de Janeiro, classificou como tendo SM pelos critérios da *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) e *International Diabetes Federation* (IDF), respectivamente, 45,2% e 64,1% (SAAD *et al.*, 2013). Em Goiânia, a prevalência geral de SM foi de 58,6%; para homens 55,7% e para mulheres 60,5% (VIEIRA *et al.*, 2014). Em 2016, pesquisa realizada no município de Feira de Santana, encontrou uma prevalência de SM de aproximadamente 60,9% a 67,1% (GOMES-FILHO *et al.*, 2016).

A SM é uma condição complexa representada por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares usualmente relacionados à deposição central de gordura, dislipidemia aterogênica, pressão arterial elevada, elevação da glicemia, estado pró-trombótico e estado pró-inflamatório (BRASIL, 2005; GRUNDY, 2016). É mais frequente em indivíduos obesos. A obesidade está relacionada, não apenas ao acúmulo de gordura em abdome, mas também a presença de diabetes tipo II, hipertensão arterial, doença cardiovascular aterosclerótica e dislipidemia, caracterizada por elevações no plasma de triglicerídeos e reduções nas lipoproteínas de alta densidade (HDL) (ZHU *et al.*, 2002; GRUNDY, 2016).

Existem evidências que sugerem que a resistência à insulina é o elo entre sobrepeso/obesidade e as síndromes clínicas adversas relacionadas ao excesso de adiposidade. Estas pesquisas mostram que quanto mais obeso for um indivíduo, maior a probabilidade de ele ser resistente à insulina (REAVEN, 1988; REAVEN, 2011). Grundy (2016), por sua vez, considera que a resistência à insulina contribui para a hiperglicemia, embora seu papel em causar outros fatores de risco metabólicos seja incerto. Destaca que o excesso calórico e/ou obesidade é a base para a SM.

O tecido adiposo, por exemplo, produz leptina, resistina, adiponectina, além de citocinas e do TNF, substâncias provavelmente envolvidas na gênese da resistência insulínica. A leptina, por sua vez, tem sido associada à elevação da pressão arterial, outro componente relacionado à SM (COSTA; DE PAULA, 2006). Estudos demonstram que o ganho de peso, mesmo em curto prazo, causa elevação da pressão arterial (ROCCHINI *et al.*, 1989; ZHANG; WANG, 2019).

De modo geral pode-se inferir que a SM consiste em um conjunto de fatores de ordem metabólica, que aumentam o risco de doenças cardiovasculares. Existem três fatores etiológicos de importância: a obesidade e as alterações funcionais do tecido adiposo, sobretudo a obesidade abdominal, a resistência insulínica, a hipertensão arterial e as dislipidemias, mas outros fatores como genéticos, as inflamações crônicas e estilo de vida, podem contribuir consideravelmente na incidência deste agravo (BRASIL, 2005; IDF, 2006; BORGES *et al.*, 2007).

2.4.1 Obesidade

A obesidade está relacionada ao ganho de peso em excesso e ao aumento do risco de doenças, como as cardiovasculares, diabetes e cânceres (WANG *et al.*, 2011). É geralmente classificada pelo índice de massa corporal (IMC), que é calculado com o peso corporal em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado (kg/m^2) (ENGIN, 2017). Pode ser avaliada também pela medida das circunferências da cintura e do quadril e pelo cálculo da relação cintura quadril (TASKIRAN *et al.*, 2013).

Fatores ambientais, como ingestão alimentar inadequada e redução no gasto calórico diário, são considerados os principais fatores envolvidos no desenvolvimento da obesidade (PEREIRA *et al.*, 2003). Ademais, idade, sexo, estado civil, história prévia de obesidade, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, hipotireoidismo e uso de drogas antidiabéticas em diabéticos são possíveis fatores de risco significativos para o desenvolvimento da obesidade (GOKTAS *et al.*, 2019).

O excesso de peso é entendido como preditor de doenças e anormalidades no metabolismo dos lipídeos, glicose e pressão arterial (PEREIRA *et al.*, 2003). Essa ideia é justificada pelo entendimento de que o tecido adiposo é reconhecido não só como um local principal de armazenamento de energia em excesso, derivada da alimentação, mas também como um órgão endócrino (JUNG; CHOI, 2014). As diversas funções do tecido adiposo são realizadas através de mediadores que atuam localmente (ação parácrina) e à distância (ação endócrina), denominados adipocinas. Estas substâncias estão relacionadas com a regulação do apetite, secreção e resistência à insulina, inflamação, níveis da pressão arterial, distribuição de gordura corporal (ZHU; SCHERER, 2018).

O tecido adiposo armazena triglicerídeos e libera ácidos graxos não esterificados. Em indivíduos obesos, os ácidos graxos livres podem chegar no fígado diretamente pela circulação portal e induzir a síntese de lipídios e a gliconeogênese, bem como favorecer a

resistência insulínica no fígado. Ademais, níveis elevados de ácidos graxos livres também podem causar resistência periférica à insulina, assim como podem estimular a produção de macrófagos, aumentando a inflamação do tecido adiposo, o que contribui diretamente para complicações metabólicas (JUNG; CHOI, 2014; GRUNDY, 2016; GRUNDY; WILLIAMS; VEJA, 2018).

2.4.2 Dislipidemia

A dislipidemia refere-se a alterações dos níveis séricos dos lipídeos, que podem incluir colesterol total alto, níveis elevados de triglicerídeos (TG), colesterol de lipoproteína de alta densidade baixo (HDL-c) e níveis elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) (ANVISA, 2011; GRUNDY, 2016). O LDL-c e HDL-c colesterol são lipoproteínas que transportam o colesterol. Enquanto o LDL-c transporta o colesterol do fígado às células, o HDL-c retira-o quando em excesso, levando-o de volta ao fígado, para ser eliminado do corpo (GRUNDY *et al.*, 2014).

Como o LDL-c corresponde à maior parte do colesterol total, existe uma forte correlação entre colesterol total e doença arterial coronariana (DAC). Ainda, baixos níveis de colesterol nas partículas de HDL-c e elevação dos níveis de triglicerídeos estão associados com maior risco de morbimortalidade por DAC (WILSON *et al.*, 1998; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A relação entre dislipidemias e doenças cardiovasculares, pode ser explicada pela participação das lipoproteínas aterogênicas na aterosclerose, já que desempenham um papel importante em cada estágio de seu desenvolvimento (GRUNDY, 2016).

Na SM a forma mais comum de dislipidemia é aquela dita dislipidemia aterogênica, que é caracterizada por três alterações dos níveis lipídicos: hipertrigliceridemia, baixas concentrações plasmáticas de HDL-c e aumento de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) pequenas e densas (SANTOS *et al.*, 2006).

2.4.3 Resistência Insulínica

O excesso de gordura corporal, relacionada principalmente a obesidade abdominal, a inatividade física e a predisposição genética podem promover a resistência à insulina (RI), que está intimamente relacionada à SM (SANTOS *et al.*, 2006). A RI consiste na diminuição da capacidade da insulina de estimular a utilização de glicose (FONSECA *et al.*, 2018).

O tecido adiposo, como já abordado anteriormente, produz uma série de substâncias provavelmente envolvidas na gênese da resistência insulínica. A liberação de ácidos graxos favorece o aumento da secreção hepática de lipoproteínas do tipo lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), que causaria a hipertrigliceridemia, bem como o estímulo à gliconeogênese hepática, gerando tendência à hiperglicemia e, conseqüentemente, aumento da secreção de insulina. Assim, tanto a hiperinsulinemia, como o excesso de ácidos graxos livres circulantes, podem favorecer o estado de resistência à ação da insulina (COSTA; PAULA, 2006).

A RI, também pode ser associada a quadros inflamatórios. A obesidade pode estar por trás de uma inflamação sistêmica de baixo grau, incluindo o aumento das proteínas de fase aguda, como a PCR. Citocinas liberadas pelo tecido adiposo podem induzir RI em músculo, alterar o eixo pituitário-adrenal e acelerar a perda de células beta pancreáticas (GRUNDY, 2016).

2.4.4 Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg. Está associada a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo. É agravada pela dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes mellitus (DM) (MALACHIAS *et al.*, 2016). A HAS é uma das importantes manifestações do grupo de anormalidades clínicas que caracterizam a SM (KAHN *et al.*, 2005).

Existem alguns mecanismos que podem explicar a relação entre aumento da pressão arterial e obesidade: reabsorção renal aumentada de sódio (possivelmente resultante da resistência à insulina); expansão do volume intravascular, ativações do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, liberação de angiotensinogênio do tecido adiposo e resistência à insulina (REAVEN, 1991; HALL, 2000; GRUNDY, 2016).

A insulina tem ações vasculares complexas, relacionadas com efeitos protetores ou deletérios. A insulina em condições fisiológicas estimula a produção endotelial de óxido nítrico para exercer vasodilatação e efeito anti-inflamatório. Considerando que, no estado de resistência à insulina, a via do óxido nítrico estimulada pela insulina é seletivamente prejudicada, a hiperinsulinemia compensatória pode ativar a via da proteína quinase ativada por mitógenos e resultar em aumento da vasoconstrição, pró-inflamação, aumento da retenção de sódio e água e elevação da pressão arterial (ZHOU; WANG; YU, 2014).

2.5 Critérios de Diagnóstico da Síndrome Metabólica

O aumento da prevalência da obesidade e da diabetes tipo II, tem fortalecido as pesquisas sobre estes agravos, e em especial, sobre a SM, que é considerada como responsável pela elevação da mortalidade por doenças cardiovasculares em 2,5 vezes, quando comparadas com indivíduos sem esta condição (BRASIL, 2005; RIBEIRO FILHO *et al.*, 2006). As consequências decorrentes da SM trazem impacto econômico relevante, visto que está relacionado com as complicações que mais demandam procedimentos e serviços de saúde, assim como remédios e hospitalização (CAPANEMA *et al.*, 2010; CAHLI *et al.*, 2013).

Segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, o estudo da SM foi dificultado pela falta de consenso na sua definição e nos pontos de corte dos seus componentes. Atualmente, se destacam três entidades que buscaram desenvolver critérios diagnósticos para SM: Organização Mundial de Saúde (OMS), NCEP-ATP III e IDF, todos preconizados para utilização em adultos (BRASIL, 2005; IDF, 2006).

A SM foi inicialmente descrita em 1998 pela OMS, e tinha como principal fator de risco a RI. Essa descrição inicial exigia a presença da RI para confirmar o diagnóstico síndrômico. Assim, caso houvesse evidência de um dos diversos marcadores de resistência insulínica (glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, diabetes tipo 2) associada a dois fatores de risco adicionais (obesidade, HAS, hipertrigliceridemia, HDL baixo ou microalbuminúria), estabelecia-se o diagnóstico de SM (ALBERTI; ZIMMET, 1998). Para a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, como a definição da OMS preconiza como ponto de partida a avaliação da resistência à insulina ou do distúrbio do metabolismo da glicose, existe dificuldade para sua utilização na prática clínica.

Posteriormente, em 2001 e 2005, o NCEP-ATP III e IDF, respectivamente, formulam novos conceitos, e atualmente a maioria das pesquisas epidemiológicas tem utilizado estes critérios para o diagnóstico da SM (JUNQUEIRA; COSTA; MAGALHÃES *et al.*, 2011). O NCEP-ATP III preconiza a presença de três dos componentes, sem priorizar nenhum deles em especial. Em 2005, este critério foi revisado, passando a adotar a glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL como referência para a hiperglicemia (GRUNDY *et al.*, 2005), já que este era o novo ponto de corte indicado pela Associação Americana de Diabetes (GENUTH *et al.*, 2003). O da IDF enfatiza a presença de obesidade abdominal mensurada pela medida da circunferência da cintura utilizando-se diretrizes por gênero e grupo étnico, acompanhada por, pelo menos,

dois outros fatores para definição de SM (BRASIL, 2005; CAPANEMA *et al.*, 2010) (Quadro 2).

Quadro 2: Critérios de diagnóstico da SM segundo o NCEP-ATP III e IDF.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO	
NCEP-ATP III (2005) 3 dos 5 critérios	IDF (2006) Circunferência abdominal alterada e mais 2 componentes
OBESIDADE	
Circunferência abdominal > 102 cm nos homens; > 88 cm nas mulheres.	Circunferência abdominal ≥ 94 cm nos homens europeus, > 90 cm em homens asiáticos; > 80 cm nas mulheres.
GLICOSE PLASMÁTICA	
Glicemia de jejum ≥100 mg/dL.	Glicemia de jejum ≥100 mg/dL ou diagnóstico de diabetes ou diagnóstico prévio de diabetes.
TRIGLICERÍDEOS	
≥150 mg/dL.	≥150 mg/dL (1,7mmol/L) ou em tratamento para dislipidemia.
HDL	
<40 mg/dL em homens ou <50 mg/dL em mulheres.	<40 mg/dL em homens ou <50 mg/dL em mulheres; ou em tratamento para dislipidemia.
PRESSÃO ARTERIAL	
Pressão sistólica ≥130 mmHg ou diastólica ≥85 mmHg.	Pressão sistólica ≥130 mmHg ou diastólica ≥85 mmHg ou em tratamento para hipertensão.

2.6 Associação entre Periodontite e Síndrome Metabólica

A compreensão da plausibilidade biológica de que doenças inflamatórias crônicas favorecem a ocorrência da SM, podem explicar da associação entre a periodontite e a SM. Estudos revelaram que indivíduos com condição periodontal desfavorável apresentam maior chance ou probabilidade de favorecer ou exacerbar a SM (GOMES-FILHO *et al.*, 2016; KUMAR *et al.*, 2016; JARAMILLO *et al.*, 2016).

Periodontite e SM compartilham de uma via inflamatória comum. Muitos indivíduos com SM têm uma inflamação sistêmica que é representada por níveis elevados de mediadores inflamatórios, tais como PCR, interleucina-6 (IL-6), e TNF. Além disso, aqueles que têm periodontite, que é uma inflamação crônica, também apresentam níveis elevados desses

marcadores inflamatórios, em decorrência das bactérias periodontais e/ou os seus produtos terem a capacidade de chegar à circulação sanguínea, e promover a liberação destas citocinas, ou desencadear um processo inflamatório local (ALHABASHNEH *et al.*, 2015; GOMES-FILHO *et al.*, 2016; KUMAR *et al.*, 2016).

O TNF e a IL-6, por exemplo, funcionam como antagonistas à ação da insulina, ao passo que secretam mais leptina, resistina e inibidor-1 da ativação plasminogênio causando um quadro de resistência insulínica, que tem influência direta na SM (CAMPOS *et al.*, 2006). Essas citocinas podem ser secretadas tanto pelos tecidos periodontais quanto pelo fígado, em resposta aos lipopolissacarídeos bacterianos da periodontite, quanto pelo tecido adiposo, principalmente o visceral, causando uma diminuição significativa dos transportadores de glicose disponíveis, contribuindo para o estado de resistência insulínica (CAMPOS *et al.*, 2006; BORGES *et al.*, 2007).

Diante da proposta apresentada neste projeto, foi realizada busca bibliográfica em bases de dados (Medline, Lilacs, *Scopus*, *Web of Science*, SciELO, Lilacs e *Cochrane*), sem restrição do período de publicação. Utilizou-se como mecanismo de busca os termos: *periodontitis AND metabolic syndrome* e seus respectivos em português. Foram incluídos aqueles trabalhos realizados em indivíduos maiores de 18 anos, que estivesse em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. Aquelas investigações em estudos em animais e em indivíduos sem diagnóstico de SM foram excluídas.

Como o objetivo deste trabalho é avaliar a periodontite como variável independente e a SM como variável dependente, apenas os estudos epidemiológicos que consideraram a periodontite como exposição e a SM como desfecho foram selecionados. As amostras variaram de 167 a 33.740 indivíduos e a maioria dos estudos foram do tipo transversal. Quanto aos critérios de diagnósticos dos agravos avaliados, foram utilizados diferentes critérios para a periodontite, ao contrário da SM, que prevaleceram os do NCEP-ATP III e IDF. Dos quatorze estudos incluídos, nove fizeram exame periodontal parcial (BORGES *et al.*, 2007; D'AIUTO *et al.*, 2008; MORITA *et al.*, 2009; MORITA *et al.*, 2010; FUKUI *et al.*, 2012; HAN *et al.*, 2012; LAMONTE *et al.*, 2014; KIM *et al.*, 2018; SAKURAI *et al.*, 2019), um foi através de radiografia panorâmica (NESBITT *et al.*, 2010) e outro avaliou apenas uma unidade dentária (TU *et al.*, 2013). Na maioria dos estudos, associação positiva estatisticamente significativa foi encontrada, considerando o ajuste para covariáveis confundidoras (Quadro 3).

No processo de busca, duas revisões sistemáticas com metanálise que avaliaram a associação em questão foram encontradas. Ambas revelaram associação positiva, no entanto,

utilizaram estudos observacionais e sinalizaram a necessidade de investigações longitudinais para melhor compreender a direção destas relações (NIBALI *et al.*, 2013; DAUDT *et al.*, 2018).

Nesse sentido, seguindo os mesmos critérios de busca, foram selecionados quatro trabalhos que avaliaram a influência do tratamento periodontal em indivíduos com SM (ACHARYA *et al.*, 2010; LÓPEZ *et al.*, 2012; TORUMTAY *et al.*, 2016; BIZARRO *et al.*, 2017), sendo que um trabalho apresentou como desenho de estudo o modelo de caso-controle, ao se propor avaliar alterações inflamatórias após tratamento periodontal (TORUMTAY *et al.*, 2016) e outro sinalizou ser um estudo piloto, mas não deixa claro na metodologia o tipo de estudo utilizado (ACHARYA *et al.*, 2010). De modo geral, estes estudos selecionados, revelam achados inconclusivos e com algumas limitações, a saber: o tamanho da amostra variou de 46 a 165 indivíduos; não foram encontradas medidas de associação entre periodontite e SM antes e após o tratamento periodontal, avaliam apenas as alterações nos componentes metabólicos, o que limita a conclusão de uma provável associação. (Quadro 4).

Quadro 3: Estudos que investigaram a associação entre periodontite e síndrome metabólica.

Autor Ano Revista Local	Objetivo	Desenho de estudo Amostra Grupos expostos e não expostos	Diagnóstico periodontite	Diagnóstico SM	Medida de Associação	Controle confundimento	Achados principais
Borges <i>et al.</i> 2007 <u>Cadernos de Saúde Pública</u> Brasil	Investigar na comunidade nipo-brasileira, a existência de associação entre doença periodontal (DP) e SM.	Estudo de corte transversal Amostra: 318 Com periodontite: 103 Sem periodontite: 215	Índice periodontal comunitário (CPI) para caracterizar a presença de doença periodontal (AINAMO et al., 1982). Classificação: <u>Sem periodontite e com gengivite:</u> presença de SS ou cálculo; <u>Periodontite inicial a moderada:</u> bolsas periodontais de 4-5 mm; <u>Periodontite avançada:</u> bolsas ≥ 6 mm. Exame clínico periodontal parcial	NCEP-ATP III: ≥ 3 dos critérios: 1) obesidade central (> 102 cm nos homens; > 88 cm nas mulheres) 2) triglicerídeos plasmáticos > 150 mg/dL; 3) colesterol HDL < 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres; 4) pressão sanguínea $\geq 130/85$ mmHg; 5) glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL.	OR_{bruta} = 1,11 (IC 95%: 0,67-1,83) OR_{ajustada} = 0,44 (IC 95%: 0,16-1,21).	Apenas descreve como foram definidas as variáveis confundidoras, porém não apresentam os confundidores.	Não houve associação entre a periodontite e a SM.
D'Aiuto <i>et al.</i> 2008 <u>Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</u> USA	Avaliar a associação entre a periodontite e a SM.	Estudo de corte transversal Amostra: 13.677 Periodontite Grave: 337 Periodontite Moderada: 1582 Leve ou sem	Classificação: <u>Grave:</u> ≥ 2 sítios interproximais com NIC ≥ 6 mm, em dentes diferentes, e pelo menos 1 sítio interproximal com PS de 4 mm. <u>Moderada:</u> ≥ 2 sítios interproximais com NIC ≥ 4 mm ou pelo menos 2 sítios interproximais com PS ≥ 4 mm, em dentes diferentes. <u>Leve ou sem</u>	NCEP-ATP III	OR_{ajustada} periodontite moderada = 1,07 (IC 95%: 0,84 – 1,36); OR_{ajustada} periodontite grave = 1,45 (IC 95%: 0,91–2,33); OR_{ajustada} > 40	Idade, sexo, anos de escolaridade, índice de pobreza, etnia, condições gerais e tabagismo.	A periodontite grave está associada à SM em indivíduos de meia-idade.

		periodontite: 11.758	periodontite: não se adequa nos outros critérios (PAGE; EKE, 2007- com modificações). Exame clínico periodontal parcial		anos com periodontite grave= 1,74 (IC 95%: 1,10 –2,76).		
Morita et al. 2009 <i>Journal of Public Health Dentistry</i> Japão	Investigar a relação entre DP e componentes da SM em trabalhadores industriais de uma empresa em Tóquio, no Japão.	Estudo de corte transversal Amostra: 2.478 Com bolsa periodontal: 641 Sem bolsa periodontal: 1.837	CPI - (AINAMO <i>et al.</i> , 1982). Classificação: Grupo sem bolsa periodontal; Grupo com uma bolsa periodontal ≥ 4 mm. Exame clínico periodontal parcial	IDF - modificado para japoneses: Pelo menos 3 dos 5 critérios: Índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 ; pressão arterial sistólica ≥ 130 mm Hg ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg; triglicerídeos ≥ 150 mg / dl; HDL < 40 mg/dl; glicose ≥ 110 mg/dl ou HbA1c $\geq 5,5\%$.	OR_{ajustada} = 2,4 (IC 95%: 1,7-2,7).	Idade, gênero e hábito de fumar.	Houve associação positiva entre presença de bolsa periodontal e SM.
Li et al. 2009 <i>Journal of Periodontology</i> China	Avaliar a associação da periodontite com a SM.	Estudo caso-controle Amostra: 208 0% NIC ≥ 3 mm: 6 > 0% a 33%: 47 > 33% a 67%: 66 > 67%: 73	Porcentagem de locais com NIC ≥ 3 mm foi categorizada como: 0%, > 0% a 33%, > 33% a 67%, ou > 67% (ARBES <i>et al.</i> , 1999). Exame clínico periodontal completo	IDF: Circunferência abdominal mais 2 critérios: 1) Circunferência abdominal ≥ 94 cm nos homens europeus, > 90 cm em homens asiáticos; > 80 cm nas mulheres; 2) triglicerídeos plasmáticos > 150 mg/dL; 3) colesterol HDL < 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres; 4) pressão sanguínea $\geq 130/85$ mmHg; 5) glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL.	OR_{ajustada} para 0-33% de NIC ≥ 3 mm = 6,91 (IC 95%: 1,07-44,77); OR_{ajustada} para 33-67% de NIC ≥ 3 mm = 9,89 (IC 95%: 1,50-65,24); OR_{ajustada} para 67-100% de NIC ≥ 3 mm = 15,60 (IC 95%: 2,20-110,43).	Idade, gênero e hábito de fumar.	Houve associação positiva entre porcentagem de sítios com NIC ≥ 3 mm e SM.
Morita et al.	Investigar a	Estudo de coorte	CPI - (AINAMO <i>et al.</i> ,	IDF - modificado para	OR_{ajustada} para ≥ 1	Idade, sexo,	Houve

2010 <i>Journal of Periodontology</i> Japão	associação entre DP e alterações nos componentes da SM.	<u>Amostra:</u> 1.023 Com bolsa periodontal: 205 Sem bolsa periodontal: 818	1982). Classificação: Grupo sem bolsa periodontal; Grupo com uma bolsa periodontal ≥ 4 mm. Exame clínico periodontal parcial	japoneses	componente da SM positivo = 1,6 (IC 95%: 1,1-2,2).	hábito de fumar, exercício, comer entre as refeições e peso corporal.	associação positiva entre presença de bolsa periodontal e pelo menos um componente da SM.
Nesbitt et al. 2010 <i>Aging Clinical and Experimental Research</i> USA	Examinar a associação de periodontite com SM considerando o estado inflamatório sistêmico.	Estudo de corte transversal <u>Amostra:</u> 200 Sem perda e perda óssea leve: 157 Perda óssea moderada a grave: 43	O estado periodontal foi determinado a partir de radiografia panorâmica. Foi medida a distância da junção cimento-esmalte até a crista alveolar, na face interproximal de cada dente. Classificação: Perda óssea leve (1-2 mm), moderada (3-4 mm) ou grave (≥ 5 mm).	NCEP-ATP III	OR_{ajustada} = 2,6 (IC 95%: 1,1–6,1).	Idade, sexo, raça e tabagismo.	Os participantes com perda óssea alveolar avançada foram significativamente mais propensos a apresentar SM do que aqueles sem doença periodontal.
Fukui et al. 2012 <i>Journal of Periodontology</i> Japão	Avaliar a relação da PS e NIC na SM.	Estudo de corte transversal <u>Amostra:</u> 6.421 Nenhum/leve (PS): 4.781 Moderada (PS): 1.217 Grave (PS): 423 Nenhum/leve	Considerou níveis de gravidade da PS e níveis do NIC (BROWN; BRUNELLE; KINGMAN, 1996). Classificação: <u>Nenhum/leve</u> (PS ≤ 3 mm); <u>Moderada</u> (PS = 4 a 5 mm); <u>Grave</u> (PS ≥ 6 mm). <u>Leve</u> (NIC ≤ 3 mm) <u>Moderada</u> (NIC 4 a 5	NCEP-ATP III	OR_{ajustada} para PS Moderada = 1,25 (IC 95%: 1,05-1,49); OR_{ajustada} para PS Grave = 1,32 (IC 95%: 1,01-1,71).	Idade, sexo, hábito de fumar, consumo de álcool, escovação dentária, PCR e número de dentes.	A condição periodontal, principalmente com PS ≥ 4 mm, está significativamente associada à SM.

		(NIC): 3.685 Moderada (NIC) = 1.864 Grave (NIC): 872	mm); Grave (NIC $\geq$ 6 mm). Exame clínico periodontal parcial				
Han et al. 2012 <i>Journal of Clinical Periodontology</i> Coréia	Avaliar se a periodontite está associada à SM entre os coreanos.	Estudo caso-controle Amostra: 167 Com periodontite: 84 Sem periodontite: 193	CPI - (WHO, 1997). Classificação: CPI 0 = normal; CPI 1 = sangramento gengival; CPI 2 = cálculo; CPI 3 = PS de 3,5 a 5,5 mm; CPI 4 = PS $\geq$ 5,5 mm ou mais. Com periodontite = CPI 3 e 4; Sem periodontite = CPI 0 e 2. Exame clínico periodontal parcial	$\geq$ 3 dos critérios: 1) circunferência da cintura $\geq$ 90 cm para homens e $\geq$ 85 cm para mulheres; (LEE et al. 2007) 2) triglicerídeos séricos $>$ 150 mg/dl; HDL $<$ 40 mg/dl para homens e $<$ 50 mg/dl para mulheres; hipertensão arterial sistólica: $>$ 130 mmHg ou diastólica: $>$ 85 mmHg ou sob medicação para pressão arterial; e glicemia $>$ 110 mg/dl) (ALBERTI et al., 2009).	OR _{ajustada} = 1,76 (IC 95%: 1,06–2,93).	Renda, hábito de fumar, consumo de álcool, atividade física e diabetes.	A periodontite pode ser uma fator associada a SM.
Tu et al. 2013 <i>Journal of Clinical Periodontology</i> Taiwan	Investigar a associação entre diagnóstico da DP e SM.	Estudo de corte transversal Amostra: 33.740 Periodontite em mulheres: 5.661 Periodontite em homens: 4.740	Um dente foi diagnosticado com periodontite se apresentasse mobilidade dentária, inflamação gengival e bolsa periodontal. Exame clínico periodontal parcial	NCEP-ATP III modificado para asiáticos - circunferência da cintura para asiáticos $\geq$ 90 cm nos homens, $\geq$ 80 cm nas mulheres ou IMC de $\geq$ 27 kg/m ² .	OR _{ajustada} para periodontite em mulheres = 1,52 (IC 95%: 1,41–1,63); OR _{ajustada} para periodontite em homens OR = 1,04 (IC 95%: 0,96–1,12).	Ocupações, idade, medicamentos, tabagismo (atuais, ex-fumantes ou não-fumantes) e o número de cigarros/ dia.	Houve associação entre periodontite e SM em mulheres taiwanesas.
LaMonte et al. 2014	Caracterizar a associação entre SM e periodontite em mulheres.	Estudo de corte transversal Amostra: 653	Classificação: Critério 1 – baseado na altura da crista alveolar	NCEP-ATP III	Critério 1 OR _{ajustada} para periodontite grave: OR = 1,11	Idade, tabagismo, uso de terapia hormonal,	Não houve associação entre a periodontite e

<u>Journal of Periodontology</u> USA		Periodontite grave (critério 1): 143 Periodontite grave (critério 2): 105	(ACA) e perda dentária: nenhuma (média da ACA <2 mm; sem sítios ≥ 4 mm; e sem perda dentária relatada devido à doença periodontal; Leve/moderada (média da ACA ≥ 2 e <3 mm ou ≥ 1 sítio com ≤ 4 mm, mas sem perda dentária relatada devido à doença periodontal (DP); e Grave (média da ACA ≥ 3 mm ou ≥ 2 sítios com ≥ 5 mm ou 1 perda de dentes devido a DP (WACTAWSKI-WENDE <i>et al.</i>, 2005) Critério 2 = Grave: ≥ 2 sítios interproximais com NIC ≥ 6 mm, em dentes diferentes, e pelo menos 1 sítio interproximal com PS ≥ 5 mm. Moderada: ≥ 2 sítios interproximais com NIC ≥ 4 mm ou pelo menos 2 sítios interproximais com PS ≥ 5 mm, em dentes diferentes. Leve ou sem periodontite: não se adequa nos outros critérios (PAGE; EKE, 2007). Exame clínico periodontal parcial		(IC 95%: 0,71-1,75) (critério 1); Critério 2 OR_{ajustada} para periodontite grave: 1,02 (IC 95%: 0,62-1,68) (critério 2).	história de doença cardíaca diagnosticada, escovação, consultas odontológicas, atividade física e percentual de ingestão calórica diária de gordura.	a SM nesta coorte de mulheres na pós-menopausa.
--	--	---	---	--	--	---	--

Gomes Filho et al. 2016 <i>Journal of Periodontology</i> Brasil	Estimar a associação entre a gravidade da periodontite (exposição) e SM (desfecho).	Estudo de corte transversal Amostra: 419 Com periodontite (critério 1): 145 Sem periodontite (critério 1): 274	Classificação: Critério 1: ≥ 4 dentes, com ≥ 1 sítios com PS ≥ 4 mm, com NIC ≥ 3 mm no mesmo sítio, e presença de sangramento ao estímulo (GOMES-FILHO <i>et al.</i>, 2007); Critério 2: Níveis de Gravidade da periodontite por Page; Eke (2007). Exame clínico periodontal completo	NCEP-ATP III e IDF	Critério 1 OR_{ajustada} para periodontite e SM (NCEP) = 1,08 (IC 95%: 0,70 - 1,68); OR_{ajustada} para periodontite e SM (IDF) = 0,98 (IC 95%: 0,62-1,53); Critério 2 OR_{ajustada} para periodontite grave e SM (NCEP) = 1,79 (IC 95%: 0,92 - 3,47); OR_{ajustada} para periodontite grave e SM (IDF) = 2,11 (IC 95%: 1,01 - 4,40) - critério 2.	Sexo, idade, densidade domiciliar, consumo de bebidas alcoólicas, hábito de fumar e doença cardiovascular.	Houve associação entre periodontite grave pelo critério 2 e SM pelo critério IDF.
Pham 2018 <i>International Journal of Dental Hygiene</i> Vietinã	Avaliar a associação entre gravidade da DP e SM em um grupo de indivíduos vietnamitas.	Estudo de corte transversal Amostra: 412 Com periodontite grave: 58 Com periodontite moderada: 60 Com periodontite leve: 54	Classificação: Grave: ≥ 2 sítios interproximais com NIC ≥ 6 mm, em dentes diferentes, e pelo menos 1 sítio interproximal com PS ≥ 5 mm. Moderada: ≥ 2 sítios interproximais com NIC ≥ 4 mm ou pelo menos 2 sítios interproximais com PS ≥ 5 mm, em dentes diferentes. Leve: ≥ 2 sítios interproximais com perda de inserção clínica ≥ 3 mm e pelo menos 2 sítios interproximais com	NCEP-ATP III e IDF	OR_{ajustada} para periodontite grave = 4,06 (IC 95%: 2,11-7,84); OR_{ajustada} para periodontite moderada = 1,67 (IC 95%: 0,94-2,98); OR_{ajustada} para periodontite leve = 0,96 (IC 95%: 0,53-1,74)	Idade e gênero.	Houve associação para periodontite grave e SM.

		Sem periodontite: 240	profundidade de sondagem ≥ 4 mm em dentes diferentes ou 1 sítio com profundidade de sondagem ≥ 5 mm; Sem periodontite: não se adequa nos outros critérios (EKE <i>et al.</i> , 2012). Exame clínico periodontal completo				
Kim <i>et al.</i> 2018 <i>Journal of Periodontal Research</i> Coréia	Avaliar a associação entre estado da DP e SM e seus componentes individuais em adultos coreanos com mais de 50 anos.	Estudo de corte transversal Amostra: 5.078 Com periodontite grave: 103 Com periodontite moderada: 1.543 Leve ou sem periodontite: 3.432	Classificação: Níveis de gravidade por Page; Eke (2007) Exame clínico periodontal parcial	IDF	OR_{ajustada} para periodontite grave em homens = 1,43 (IC 95%: 1,17-1,73); OR_{ajustada} para periodontite moderada em homens = 1,13 (IC 95%: 0,93-1,37); OR_{ajustada} para periodontite grave em mulheres = 1,08 (IC 95%: 0,98-1,20); OR_{ajustada} para periodontite moderada em mulheres = 1,06 (IC 95%: 0,98-1,15).	Idade, tabagismo, consumo de álcool e atividade física.	Houve associação para periodontite grave e SM para ambos os sexos.
Sakurai <i>et al.</i>,	Investigar as relações entre as	Estudo Longitudinal	CPI - (AINAMO <i>et al.</i> , 1982).	IDF modificado para japoneses	RR_{bruta}: 1,75 (IC 95%: 1,14-2,70).	Não	Houve associação

2019 <i>Journal of Periodontology</i> <i>Japão</i>	condições periodontais e alterações nos componentes da SM.	<u>Amostra:</u> 390 Periodontite melhorada: 35 Periodontite contínua: 33 Periodontite avançada: 84 Sem periodontite: 236	Exame clínico periodontal parcial				entre periodontite e SM.
--	--	--	--	--	--	--	--------------------------------

Quadro 4: Resumo de trabalhos que estudaram a influência do tratamento periodontal na síndrome metabólica.

Autores Ano Revista Local	Objetivo	Desenho de estudo Amostra Grupos	Diagnóstico da Periodontite	Diagnóstico da SM	Tempo de acompanhamento	Principais Achados
Acharya <i>et al.</i> 2010 <u>Metabolic Syndrome and Related Disorders</u> India	Avaliar as alterações nas medidas de inflamação sistêmica induzidas pela DP em indivíduos com periodontite e SM, em comparação com um grupo sistêmico saudável.	Estudo de Intervenção Amostra: 46 Com SM e periodontite: 16 Sem SM e com periodontite: 15 Sem SM e sem periodontite: 15	Considerou-se os sítios com $\text{NIC} \geq 3 \text{ mm}$ e $\text{PS} \geq 5 \text{ mm}$. Classificação: Sem periodontite: 0% dos sítios; Moderada: 0% - 10% dos sítios; Grave: mais de 10% dos sítios (BRETZ <i>et al.</i> , 2005). Exame clínico periodontal completo	NCEP-ATP III	2 meses após a terapia.	A terapia periodontal produziu modulação significativa da PCR, leucócito total, triglicerídeos séricos e HDL e, portanto, pode beneficiar indivíduos afetados com SM e DP avançada.
López <i>et al.</i> 2012 <u>Journal of Periodontology</u> Chile	Investigar se a terapia periodontal pode reduzir a inflamação sistêmica em indivíduos com SM.	Ensaio Clínico Randomizado Amostra: 165 Tratamento Convencional com antimicrobiano: 82 Tratamento Convencional: 83	Presença de quatro ou mais dentes com um ou mais sítios com $\text{PS} \geq 4 \text{ mm}$ e $\text{NIC} \geq 3 \text{ mm}$ (LOPEZ; SMITH; GUTIÉRREZ, 2002). Exame clínico periodontal completo	NCEP-ATP III	3, 6, 9, e 12 meses após a terapia.	Três meses após a terapêutica e durante os 12 meses do estudo, não foram observadas alterações nos lipídios séricos, níveis de glicose, IMC e pressão arterial. Os parâmetros periodontais melhoraram nos dois grupos, tendo um melhor resultado no grupo com o tratamento medicamentoso, observado pela redução da proteína PCR.

Torumtay et al. 2015 <u>Journal of Periodontal Research</u> Turquia	Comparar os efeitos do tratamento periodontal não-cirúrgico sobre marcadores de estresse inflamatório e oxidativo em indivíduos com SM e sistemicamente saudáveis com periodontite crônica.	Estudo caso-controle <u>Amostra:</u> 50 Com SM: 25 Sem SM: 25	Mais de 30% de perda óssea alveolar em mais de 2 dentes por quadrante e presença de mais de 2 dentes por quadrante com PS > 5 mm com NIC maior que > 3 mm e 50% dos sítios com SS (ARMITAGE, 1999). Exame clínico periodontal completo	NCEP-ATP III	3 e 6 meses após a terapia.	O tratamento periodontal reduziu o estresse oxidativo e o estado inflamatório de indivíduos com SM e periodontite crônica. Embora melhorias periodontais semelhantes tenham sido alcançadas em ambos os grupos, as diminuições nos níveis PCR e IL-6 no grupo SM não atingiram os níveis no grupo sem SM. Com base nestes resultados, o tratamento periodontal poderia ser mais eficaz no controle da inflamação sistêmica em indivíduos com SM a curto prazo.
Bizzarro et al. 2017 <u>Journal of Clinical Periodontology</u> Holanda	Investigar o efeito da terapia periodontal com antimicrobianos nos cinco parâmetros da SM.	Ensaio Clínico Randomizado <u>Amostra:</u> 110 Tratamento Convencional com antimicrobiano: 54 Tratamento Convencional: 56	Indivíduo que apresentou mais que 30% de perda óssea alveolar em mais que 2 dentes por quadrante e presença de mais de 2 dentes por quadrante com bolsas periodontais > 5 mm, com perda de inserção clínica $\geq$ 3 mm e, pelo menos, 50% de todos os locais da boca com sangramento à sondagem. Exame clínico periodontal completo	Presença de obesidade central (> 102 cm nos homens ou > 88 cm em mulheres) juntamente com > 2 dos seguintes determinantes de risco: triglicerídeos > 1,7 mmol/l, HDL <1,03 mmol/l em homens ou <1,29 mmol/l em mulheres, pressão	3, 6 e 12 meses após a terapia.	Embora tenha sido observada uma redução da pressão arterial sistólica e triglicerídeos e uma melhoria temporária do estado metabólico geral, o uso de antimicrobianos em conjunto com a terapia periodontal não produz qualquer melhoria adicional dos componentes de SM.

				sanguínea> 130/85 mmHg, glicose em jejum > 5,6 mmol/l (GRUNDY, 2008).		
--	--	--	--	---	--	--

3 MARCO TEÓRICO

3.1 Plausibilidade Biológica

Nos últimos anos, tem havido intenso interesse em associações potenciais entre a periodontite e condições sistêmicas crônicas (LINDEN; LYONS; SCANNAPIECO, 2013). A justificativa das associações é suportada no conhecimento de que a periodontite é uma doença que provoca uma resposta inflamatória local e sistêmica. Esta pode ser por infecção (bactérias alcançam locais distantes da cavidade oral ou outras ações bacterianas diretas), inflamação e mediadores inflamatórios que têm impacto na inflamação sistêmica mediada por células e mediadores imunes inatos, ativação da imunidade adaptativa, ou uma combinação indefinida de qualquer ou todos esses mecanismos potenciais (VAN DYKE; VAN WINKELHOFF, 2013).

Assim como a periodontite, a SM está relacionada com múltiplos fatores de risco que se interrelacionam. Por se tratar de uma relação complexa, o entendimento da possível relação entre a periodontite e SM é melhor compreendida quando avaliada separadamente por cada componente do diagnóstico da SM (hiperglicemia, hipertensão, obesidade abdominal, dislipidemias).

A relação biológica entre a periodontite e hiperglicemia, por exemplo, ainda foi pouco estudada (TAYLOR *et al.*, 2013). No entanto, as evidências sugerem que a inflamação e/ou infecção decorrente da periodontite podem favorecer a liberação de mediadores como IL-6 e TNF, que são indutores de proteínas de fase aguda tais como a PCR. Todos esses mediadores já demonstraram que prejudicam a sinalização de insulina intracelular, o que aumentaria os níveis glicêmicos (HOTAMISLIGIL, 2000; FELIPE; CHOMYSZYN-GAJESWSKA; FISCHER, 2013).

A PCR é um marcador inflamatório de fase aguda, produzido pelo fígado, extremamente sensível e não específico, em resposta a diversas formas de injúrias ao organismo, incluindo a periodontite. Este é regulado por citocinas inflamatórias como a interleucina 1 (IL-1), a IL-6 e o TNF (GOMES-FILHO *et al.*, 2011). A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória, envolvida diretamente no desenvolvimento da hiperinsulinemia. Desempenha papel importante no metabolismo de carboidratos e lipídios por aumentar a lipólise e a liberação de ácidos graxos livres e glicerol. Também desencadeia a redução da expressão do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) e do Transportador de Glicose tipo 4

(GLUT-4) nos tecidos muscular e hepático, o que favorece a hiperglicemia (VOLP *et al.*, 2008).

O TNF contribui com a supressão da sinalização da insulina, reduzindo a fosforilação do IRS-1 e a atividade do receptor insulina quinase (PI3K). Como resultado, ocorre redução da síntese e translocação do GLUT-4 para a membrana com consequente diminuição na captação de glicose pelas células mediada pela ação da insulina. Esta diminuição de sensibilidade periférica à insulina ocasiona o aumento da glicogênese hepática e reduz o *clearance* de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, caracterizando um quadro de hiperinsulinemia (RUAN *et al.*, 2003; VOLP *et al.*, 2008).

Existe também a hipótese que a periodontite pode alterar o perfil lipídico. Segundo alguns autores, alterações no perfil lipídico pode ocorrer em indivíduos com periodontite. Uma hipótese para o aumento do envolvimento sistêmico é a exposição crônica as endotoxinas bacteriana (LPS), que podem promover o recrutamento de células de defesa (especificamente macrófagos) que secretam TNF e IL-1 β e causam um estado hiperlipidêmico que promove alterações na fagocitose, quimiotaxia neutrófilos e macrófagos e prejudica a cicatrização do tecido (CUTLER *et al.*, 1999; IACOPINO; CUTLER, 2000; LOSCHE *et al.*, 2000; KATZ *et al.*, 2002).

Evidência mostra ainda que, quando há uma combinação de obesidade e periodontite, o perfil lipídico apresenta um aumento significativo, especialmente no que se refere ao colesterol total, LDL e triglicerídeos (ZUZA *et al.*, 2016). Ainda, indivíduos com obesidade abdominal, apresentam níveis séricos de PCR e IL-6 significativamente mais elevados do que indivíduos não obesos (NISHIDA *et al.*, 2007; JUNQUEIRA *et al.*, 2009). Sendo assim, citocinas como o TNF e a IL-6, poderiam levar a alterações no metabolismo de lipídios e com isto contribuir para o estabelecimento da dislipidemia, além de favorecer a resistência insulínica, condições estas diretamente relacionadas com a obesidade abdominal.

Da mesma forma que outros componentes SM, inflamação sistêmica, bacteremia, a resposta do hospedeiro e/ou o estresse oxidativo podem ser implicados como possíveis associações entre hipertensão e periodontite (LAMSTER; PAGAN, 2017). Existem evidências de que os indivíduos com periodontite exibem disfunção endotelial, o que pode, por sua vez, levar ao aumento da resistência vascular periférica com subsequente elevação nos níveis de pressão arterial (LI; TSE; JIN, 2011; LI *et al.*, 2011). Um estado de inflamação sistêmica conduz à rigidez de grandes artérias e aumenta a velocidade da onda de pulso. Essa rigidez arterial como resultado do comprometimento nas propriedades elásticas das artérias poderia ser um mecanismo contributivo para a patogênese da hipertensão (GURAV, 2014).

Acredita-se ainda que a íntima relação do periodonto com a corrente sanguínea pode facilitar bacteremia e disseminação sistêmica de produtos bacterianos, complementos e imunocomplexos que induzem à lesão vascular e à aterosclerose. Por sua vez, o processo aterosclerótico causa aumento da resistência ao fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, aumento da pressão arterial, o que também pode explicar a relação entre periodontite e hipertensão (PAIZAN; MARTIN, 2009).

Diante das explicações biológicas supracitadas espera-se que as reduções nos níveis desses mediadores inflamatórios como resultado do tratamento periodontal teoricamente levem a um melhor controle da SM. No entanto, essas hipóteses carecem de serem melhor estudadas (Figura 1).

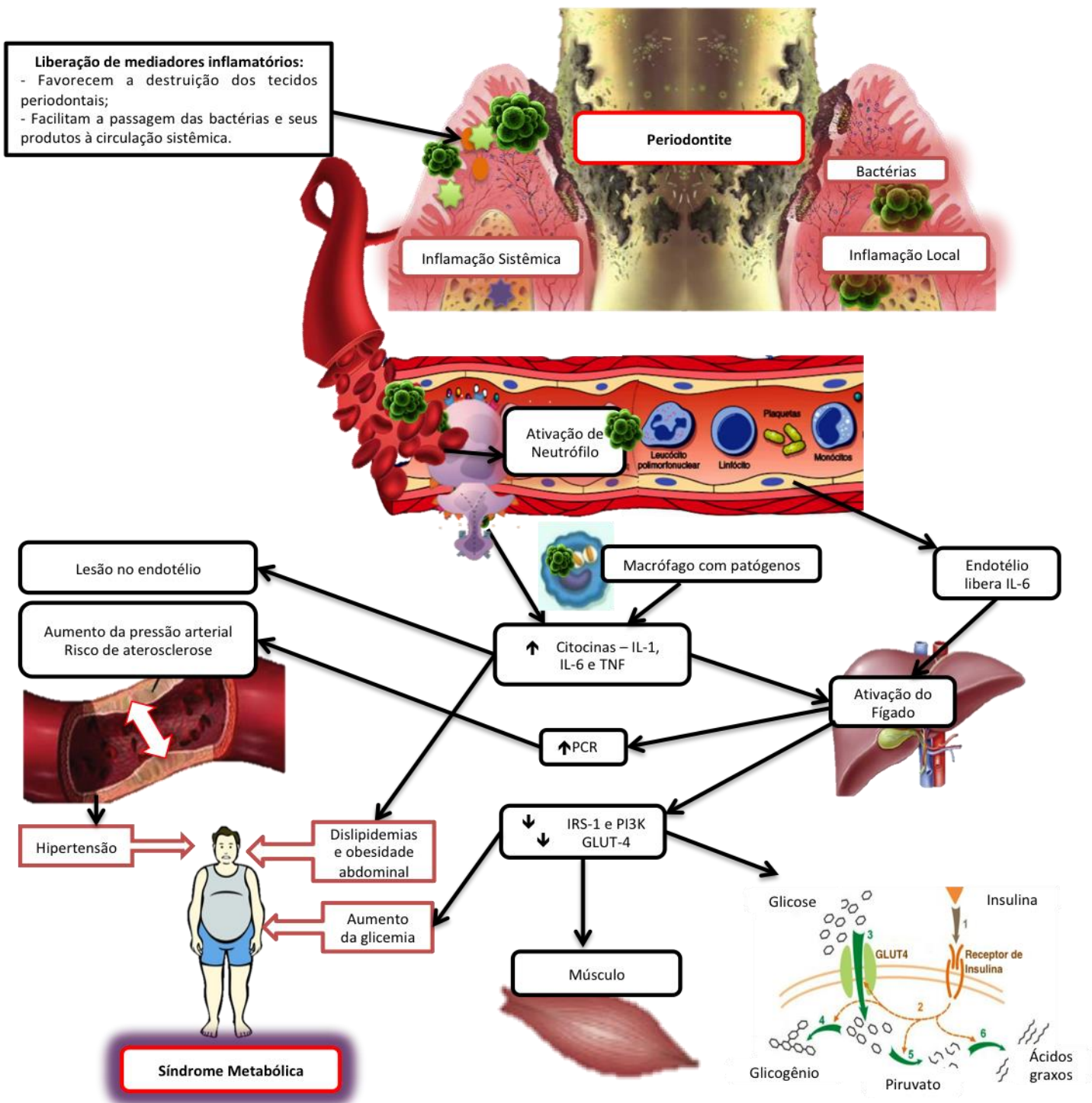


Figura 1: Diagrama da plausibilidade biológica para a associação entre periodontite e SM.

Fonte: Imagens adaptadas de figuras disponíveis na base do Google Imagens.

3.2 Determinação social

A compreensão da distribuição do processo saúde/doença requer não apenas a reunião de dados sobre determinada morbidade de interesse, mas fundamentalmente a identificação de seus potenciais determinantes. O caráter biológico da doença é insuficiente para explicar a variabilidade em sua ocorrência, pois nos seres humanos o processo biológico do adoecimento é em si mesmo histórico e social (FACCHINI, 1993).

Assim, faz-se necessário o entendimento de que as condições econômicas e sociais exercem um efeito importante sobre a saúde e a doença e que tais relações devem ser submetidas à pesquisa científica. O principal desafio dos estudos é estabelecer uma hierarquia de determinações entre os fatores mais gerais de natureza social, econômica, políticas e as mediações através das quais esses fatores incidem sobre a situação de saúde de grupos e pessoas, já que a relação de determinação não é uma simples relação direta de causa-efeito (BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007).

Nesse contexto, a associação entre a periodontite e a SM deve ser visualizada de maneira mais ampliada. Inicialmente, pode-se refletir sobre a estratificação social gerada pelo contexto social, que irá conferir aos indivíduos posições sociais distintas, as quais por sua vez, provocam diferenciais de saúde (BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007). A dimensão social, portanto, relaciona-se com o adoecimento, na medida em que integra questões referentes ao acesso à informação, gastos com serviços sociais e de saúde e, ainda, as relações de gênero, as iniquidades, entre outros aspectos (BERTOLOZZI *et al.*, 2009).

O componente sócio-político-ambiental e o estilo de vida configuram a dimensão social da associação entre as doenças estudadas, dada a multifatorialidade de ambos os agravos. Fatores socioeconômicos estão representados em níveis distais, por muitas vezes não revelarem causa direta, mas são condições indiretamente associadas à associação entre periodontite e SM. Alta densidade domiciliar, alta taxa de analfabetismo e alta proporção de pessoas de baixa renda e menor esperança de vida, são vistas como reflexo de piores situações de vida (SILVA; MACHADO; FERREIRA, 2015).

Apesar de piores condições de vida refletirem impacto negativo na saúde, do ponto de vista sociodemográfico, estudo revela que viver em regiões desenvolvidas pode estar associado com o aumento da prevalência da SM. Áreas que são grandes centros urbanos no Brasil, contribuem com estilos de vida caracterizados por hábitos não saudáveis em relação a dieta e frequência de exercícios físicos, que tem por consequência o aumento do risco de

obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e SM (RAMIRES *et al.*, 2018).

Por sua vez, a periodontite está associada a maiores níveis de desigualdade de renda das cidades. Sentimentos de privação relativa de bens, aumento da violência e a redução da coesão social impactam negativamente a saúde através da diminuição do acesso às informações em saúde e menor acesso aos serviços de saúde. As iniquidades sociais podem ainda ter relações com mecanismos imunossupressores do estresse em resposta aos determinantes ambientais, que desencadeiam alterações nos níveis de mediadores inflamatórios e das células de defesa, bem como podem modificar os comportamentos associados à saúde periodontal (VETTORE; MARCOS; PERES, 2013).

Ademais, a utilização de serviços de saúde entre grupos sociais distintos é provocada por diferentes motivos: enquanto minorias étnico-raciais e grupos populacionais com menores níveis de escolaridade visitam o dentista por problemas de saúde bucal autopercebidos, indivíduos de cor branca e com maiores níveis de escolaridade o fazem para consultas preventivas ou de acompanhamento. Dessa forma, a presença de barreiras e o acesso restrito aos serviços odontológicos, relacionados com a renda, escolaridade e ocupação, poderiam resultar em menor número de oportunidades para detecção e tratamento precoces dos agravos (BASTOS *et al.*, 2007).

As características socioeconômicas apresentadas em uma posição mais distal repercutem no estilo de vida e nas condições de saúde (variáveis intermediárias), que por sua vez podem contribuir com a associação entre periodontite e SM. O estilo de vida demonstra um amplo espectro de possibilidades de exposição a riscos. Assim, de um lado existem as condições de vida, referentes a condições materiais necessárias à subsistência, relacionados à nutrição, à habitação, ao saneamento básico, às condições do meio ambiente e o acesso aos serviços de saúde. De outro, o estilo de vida, que se refere às formas social e culturalmente determinadas de vida, que se manifestam no padrão alimentar, hábitos como fumar, consumo de bebida alcoólica e lazer, entre outros determinantes do processo saúde/doença (POSSAS, 1989).

O estilo de vida reflete nas condições de saúde (MORETTO *et al.*, 2016). Estas relações fortalecem a ideia de que o processo saúde-doença é social e biológico e não é contraditório esse caráter simultâneo. Exemplificando esse caráter duplo, observa-se que a forma como se trabalha, ou a ocupação que se tenha no mercado de trabalho é de caráter social, só que ao mesmo tempo biológico, pois implica em determinada atividade

neuromuscular, metabólica, fisiológica, etc. Quando comemos, o ato de comer em si é biológico, mas o que se come é um fato social (LAURELL, 1982).

Estudo que objetivou descrever os estilos de vida da população brasileira encontrou elevado consumo de alimentos não adequados à saúde; a prática de atividade física foi observada em um quinto da população estudada, com importantes diferenças segundo idade e sexo; o tabagismo prevaleceu na população masculina, com menor escolaridade e mais velha; o consumo abusivo de álcool também predominou em homens e na população mais escolarizada e jovem; e que a maior prevalência dos fatores de risco para doenças crônicas em geral esteve associada ao sexo masculino e à baixa escolaridade (MALTA *et al.*, 2015).

As condições clínicas como obesidade central, hipertensão, níveis baixos de colesterol HDL (ou HDL-c) e diabetes são definidoras do surgimento da SM, estando cada um desses componentes diretamente associados com a condição/estilo de vida (LEITÃO; MARTINS, 2012; VIEIRA; PEIXOTO; SILVEIRA, 2014; SILVA *et al.*, 2017). Tabagismo e dieta inadequada são fatores de riscos bem estabelecidos para a SM (PHILLIPS *et al.*, 2013; MAMMADOVA *et al.*, 2019).

Considerando a periodontite, Bhagyajyothi e Pushpanjali (2011), relataram que a extensão e gravidade da periodontite estavam relacionadas a quantidade de cigarros fumados e a duração do hábito. Estudo de obesidade induzida por dieta em camundongos sugeriu que a obesidade desencadeia uma desregulação imune, o que leva o aumento da perda óssea alveolar (AMAR *et al.*, 2007). Ainda, a baixa ingestão dietética de cálcio está associada a risco e gravidade da periodontite (SHIMAZAKI *et al.*, 2008).

Tanto a periodontite, quanto a SM sofrem influências de comorbidades sistêmicas. A SM tem sido relacionada com estado pró-trombótico, decorrente dos níveis elevados de PCR, IL-6 e inibidor do ativador do plasminogênio. Estes marcadores inflamatórios e pró-trombóticos estão associados com risco aumentado para as doenças cardiovasculares (JUNQUEIRA; COSTA; MAGALHÃES, 2011). Evidências também sugerem que a periodontite é associada a um aumento significativo do risco de doença cardiovascular aterosclerótica, independente de possíveis fatores confundidores (LOCKHART *et al.*, 2012; TONETTI *et al.*, 2013). Mecanismos biológicos plausíveis que ligam a periodontite às doenças cardiovasculares envolvem tanto efeitos diretos quanto indiretos. Mecanismos diretos incluem bacteremia induzida pela periodontite e o papel dos patógenos bacterianos na infecção vascular. Os mecanismos indiretos são baseados na associação da periodontite com inflamação sistêmica. Acredita-se que uma resposta imune aos componentes bacterianos

periodontais cause dano endotelial relacionados à doença vascular aterosclerótica (SINGER *et al.*, 2018).

Ainda, a doença hepática gordurosa não alcoólica vem sendo considerada a manifestação hepática da SM e a hepatopatia mais frequente da atualidade, sendo também a causa mais frequente de aumento das transaminases e de cirrose criptogênica (SOUZA *et al.*, 2012). A localização da gordura corporal na região abdominal, elevada em indivíduos com SM, é fator preditor independente para o acúmulo de gordura no hepatócito e, portanto, determinante na patogênese da doença hepática gordurosa não alcoólica (STRANGES *et al.*, 2004). Assim com a SM, a periodontite foi associada à doença hepática incidente na população geral, independentemente de vários fatores de confusão (HELENIUS-HIETALA *et al.*, 2018). Existe evidencia de que a saúde bucal deficiente está associada a uma progressão acelerada da cirrose hepática (ÅBERG *et al.*, 2014). *Porphyromonas gingivalis* foi encontrada em frequências mais altas em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica do que em controles (YONEDA *et al.*, 2012).

No nível mais proximal da associação entre periodontite e SM, destacam-se o sexo, idade e hábitos de higiene oral. Existem controvérsias em relação a prevalência de SM quanto ao sexo. Estudo revela que a prevalência de SM é maior nos homens do que nas mulheres. As mulheres têm hábitos alimentares mais saudáveis, maior taxa de atividade física, menor tabagismo e obesidade do que homens (CHANG; CHANG; WU, 2019). Outro estudo destaca que apesar dos homens parecem estar em maior risco de diabetes em idade mais jovem, a obesidade tem maior probabilidade de afetar mulheres do que homens (KAUTZKY-WILLER *et al.*, 2019). Estas diferenças entre os sexos são claramente observadas na avaliação dos critérios de diagnóstico da SM, que são descritos de maneira diferente em ambos os sexos, visto que cada grupo apresenta peculiaridades.

É importante pontuar que existem aspectos fundamentais da homeostase metabólica que são regulados diferentemente entre os sexos e provavelmente influenciarão o risco de diabetes e obesidade, ambos fatores de risco da periodontite (MEISEL *et al.*, 2019). O fator de risco mais prevalente para a periodontite é ser do sexo masculino. Para Genco e Borgnakke (2013), mesmo que o sexo biológico seja geneticamente determinado, as diferenças apontadas é presumivelmente uma consequência de estilo de vida, destacando o tabagismo e a pior higiene oral.

Quanto à idade, muitas condições predisponentes que aumentam a prevalência durante o envelhecimento, como obesidade, resistência à insulina, inflamação e hipertensão, também contribuem para aumentar a prevalência de SM (VERONICA; ESTHER, 2012). A

prevalência da periodontite também aumenta com a idade (GENCO; BORGNAKKE, 2013). Profundidades de bolsa e os níveis de inserção clínica aumentam com o aumento da idade, devido ao efeito cumulativo da doença (RAMIRES *et al.*, 2004).

Em decorrência da multifatorialidade das condições estudadas, esta investigação epidemiológica deverá estar criticamente atenta aos fatores que podem estar envolvidos nestas relações, visto que o modelo de causalidade e a explicação biológica não conseguem tratar todas essas questões. A associação entre periodontite e SM pode ser explicada pelo compartilhamento de diversos fatores de risco, o que, portanto, requer uma abordagem adequada quanto a interferência destes na associação em questão. Nesse sentido, foi construído um modelo teórico associado com um diagrama de causalidade, de maneira a facilitar a identificação de uma gama de variáveis que podem ser consideradas potenciais fatores de confusão que precisam ser controlados para a obtenção de resultados válidos (Figura 2).

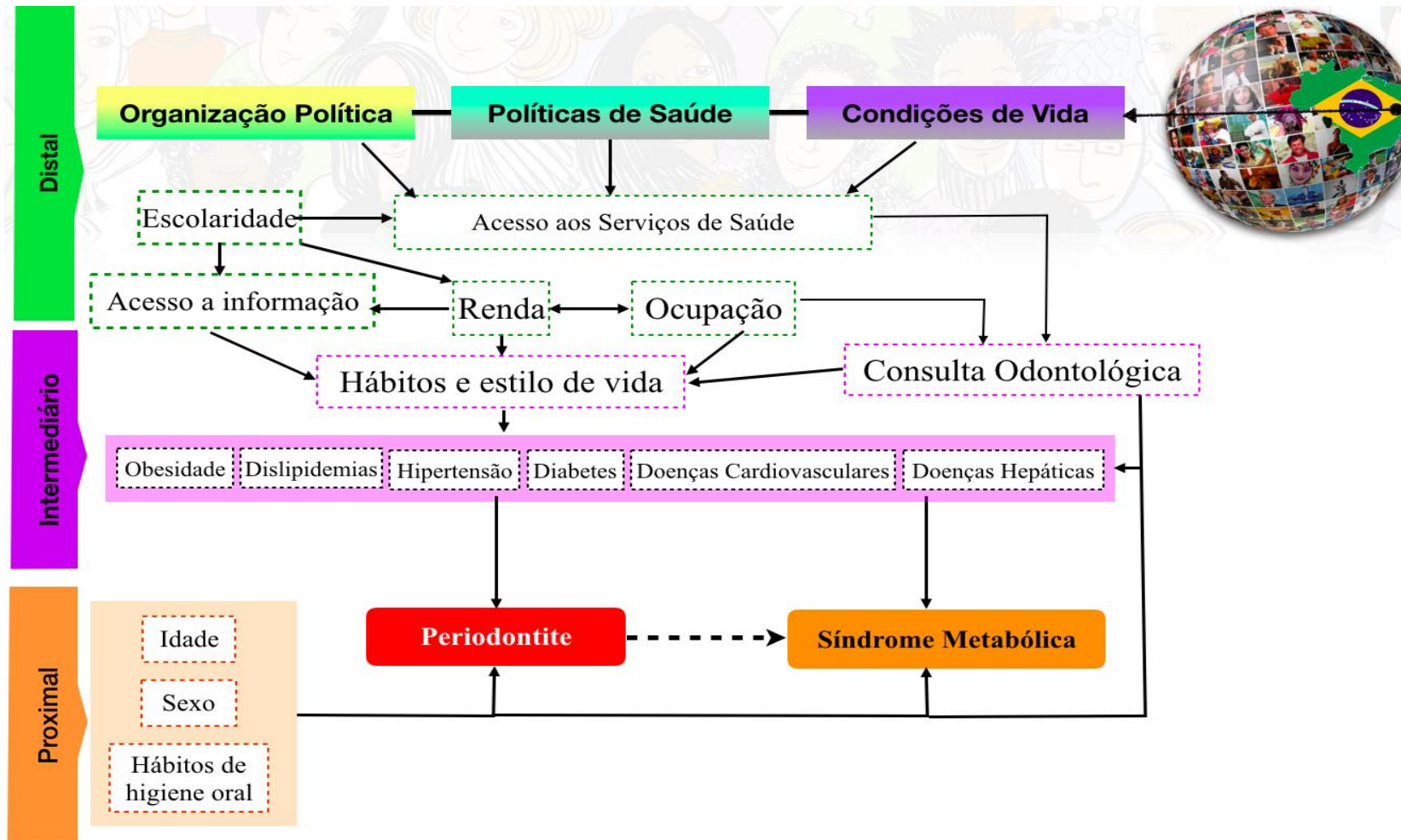


Figura 2: Diagrama do modelo teórico da associação entre periodontite e SM.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre periodontite e SM em indivíduos adultos.

4.2 Objetivos Específicos

- Realizar revisão sistemática buscando avaliar a influência do tratamento periodontal na SM (estudo 1);
- Estimar a partir de uma análise hierarquizada a associação entre a periodontite e a SM (estudo 2).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Estudo 1

Foi realizada uma revisão sistemática por meio da análise de estudos primários que investigaram a influência do tratamento periodontal na SM. Os procedimentos metodológicos foram baseados nas recomendações Prisma (MOHER *et al.*, 2015), por meio de análise criteriosa dos estudos selecionados, conforme o nível de evidência e relevância na área, síntese e interpretação dos dados.

Antes da elaboração dessa proposta de revisão sistemática foram consultados conforme recomendação da Cochrane, algumas bases de dados a existência de revisões sistemáticas com a mesma pergunta de investigação: Cochrane Library, Biblioteca Cochrane na BVS, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Clinical Queries PubMed/Medline* e PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), não sendo encontrada revisão sistemática em andamento ou concluída sobre a temática.

Para desenvolvimento desta pesquisa, foi construído um protocolo com o objetivo de registrar todo o processo que envolve a realização da revisão sistemática. Após a construção do protocolo, este foi registrado na plataforma PROSPERO.

Crítérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram baseados no PICO, no qual se distribui da seguinte forma: P = população com idade ≥ 18 anos (além de possuírem autonomia para decisão em participar do estudo, a periodontite é mais frequente entre adultos e idosos); I: tratamento periodontal (tratamento periodontal não cirúrgico, associado ou não a antimicrobianos); C: indivíduos que não fizeram o tratamento periodontal ou tratamento diferente do grupo de intervenção; O: melhora na condição metabólica dos indivíduos com SM. Foram incluídos artigos e teses publicados em qualquer período e que apresentavam o conteúdo disponível na íntegra; com população de estudo que corresponde a indivíduos com idade ≥ 18 anos, com SM; com desenhos de estudos epidemiológicos, que abordaram a influência do tratamento periodontal na SM; e que estavam em português, espanhol ou inglês.

Foram excluídos aqueles que não descreverem o tipo de intervenção adotada,

estudos cuja população seja composta exclusivamente por crianças ou adolescentes, pesquisa contendo indivíduos com diagnóstico somente de gengivite ou diagnóstico autorreferido e, ainda, estudos realizados em animais.

Fontes de informação

As informações foram obtidas nas bases de dados online: Medline por meio do Pubmed, Scopus, Web of Science, SciELO, Lilacs e Cochrane (base onde foram obtidos os artigos publicados na base Embase). As listas de referências dos artigos selecionados para a revisão sistemática foram examinadas, além de bases de dados específicas que contém textos da literatura cinzenta como dissertações ou teses (ProQuest e Portal de Periódicos CAPES/MEC - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/Ministério da Educação), e a base Clinical Trials, um banco de dados de estudos clínicos financiados de forma privada e pública realizados em todo o mundo.

Estratégias de busca

Os descritores foram definidos considerando cada base de dados, sendo para o MEDLINE, este vocabulário chama-se MeSH (Medical Subject Headings); e para a LILACS, DECS (descritores em ciências da saúde). Quando da obtenção dos descritores que representam o PICO, estes foram combinados com os operadores booleanos, OR e AND de modo que se definiu a estratégia final de busca (Apêndice 1) em cada base de dados definidas anteriormente (BRASIL, 2012) (Quadro 5). As estratégias de busca levaram em consideração as orientações do *Peer Review Electronic Search Strategy* (PRESS) (MCGOWAN *et al.*, 2016).

Quadro 5: Descritores que foram utilizados para as buscas nas bases de dados selecionadas para a revisão sistemática.

Definições	Descritores	
	MeSH	DeCS
População:	“Adult” OR “Young adult”	Inglês: “Adult” Espanhol: “Adulto” Português: “Adulto”
Intervenção	“Therapy” AND “Periodontitis” OR “periodontitis chronic” OR “periodontal diseases”	Inglês: “Periodontitis” Espanhol: “Periodontitis” Português: “Periodontite”
Desfecho	“Metabolic Syndrome X”	Inglês: “Metabolic Syndrome X”

(Melhora da SM)		Espanhol: “Síndrome X Metabólico” Português: “Síndrome X Metabólica”
------------------------	--	---

Os resultados da busca foram importados para o programa *State of the Art through Systematic Review - Start* (versão 2.3.4). Através desse software, dois pesquisadores realizaram a triagem pela leitura de título e resumo, de maneira independente. Quando o resumo não estava disponível e, neste caso, se o título fosse sugestivo de inclusão, o artigo permanecia na base e passa para a etapa seguinte de avaliação da elegibilidade pela leitura do texto completo. Nesta etapa de triagem, havendo discordância sobre o julgamento da elegibilidade entre os revisores, bastava apenas um revisor julgar o artigo elegível que ele passa para a etapa seguinte.

Todos os artigos que foram triados na fase anterior tiveram sua elegibilidade confirmada pela leitura mais detalhada do trabalho, através da leitura do texto na íntegra. Assim como na etapa de triagem, a confirmação da elegibilidade foi realizada por dupla de revisores, de modo independente. Destaca-se que havendo discordância entre os revisores, estas foram resolvidas ou por consenso ou por um terceiro revisor, que foi uma pessoa com vasta experiência na área. Ao final do processo, foram obtidos o total de estudos que são de fato elegíveis para compor a revisão sistemática.

Para guiar esta etapa, o programa START permitiu que os pesquisadores descrevessem o motivo da exclusão ou inclusão, bem como aqueles artigos que estavam duplicados. Essas informações foram essenciais para composição do fluxo de seleção dos artigos, como apresentado abaixo:

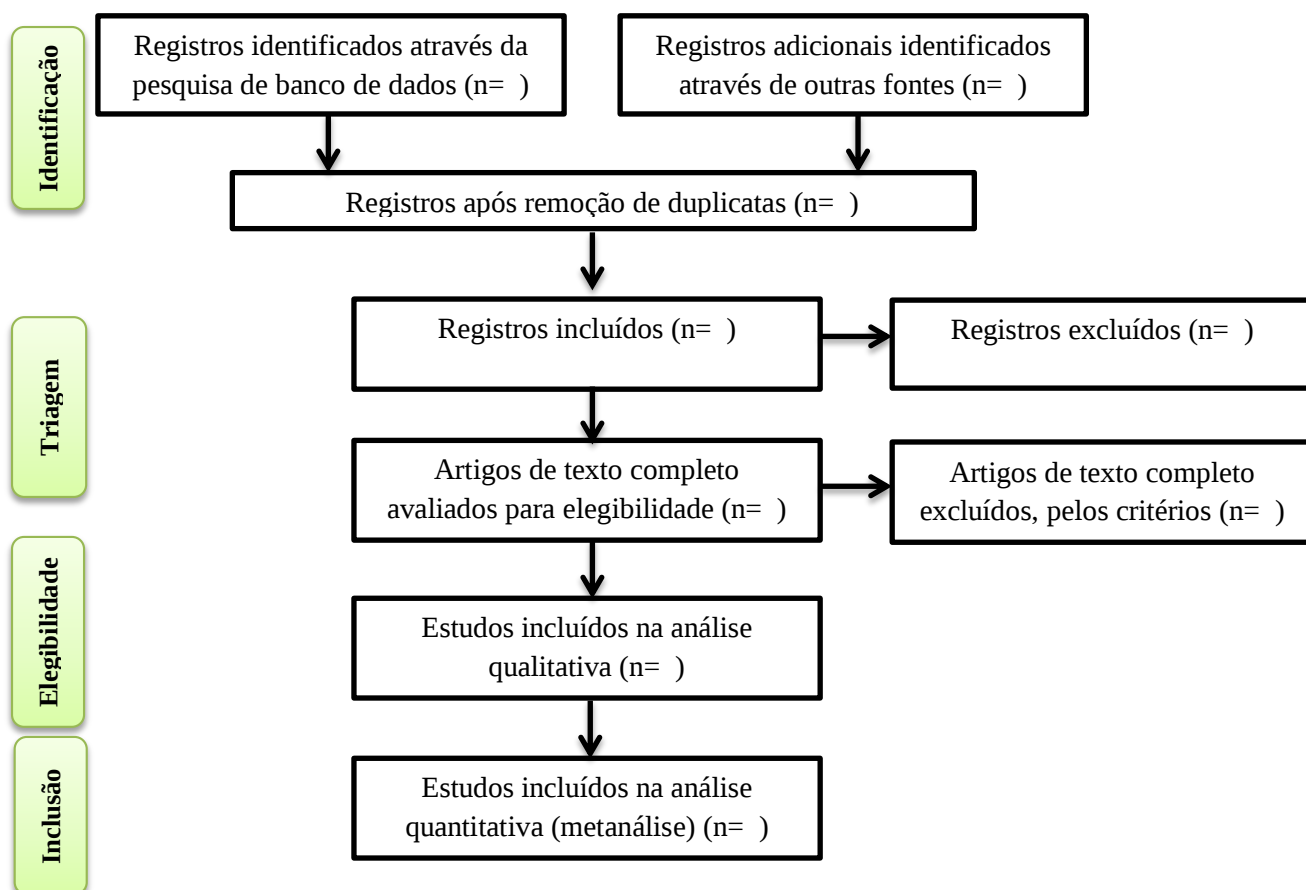


Figura 3: Fluxograma proposto pelo método PRISMA para descrição da seleção dos artigos da revisão sistemática com metanálise.

Na próxima etapa os artigos selecionados foram dispostos em uma planilha no programa Excel, com suas informações mais relevantes, de maneira que facilitasse a análise da qualidade desses estudos. As informações foram extraídas de forma independente, considerando os seguintes pontos:

- Características do estudo: localização, financiamento do estudo e fator de impacto da revista publicada, objetivo, desenho de estudo, critérios de diagnóstico da exposição e desfecho, duração do seguimento, análise por intenção de tratar, randomização, cegamento, perda de seguimento e interrupção precoce por benefícios;
- Características do participante: número de participantes distribuídos de forma aleatória, critérios de inclusão e exclusão;
- Características de intervenção: tempo do tratamento periodontal, tipos de tratamento no grupo de intervenção (raspagem associada ou não com medicação sistêmica ou local) e no grupo controle (uso de placebo, sem terapia ou terapia diferente

da intervenção proposta);

- Resultados: número de indivíduos com SM ou com alteração na condição metabólica no grupo de intervenção e no grupo de controle, média e desvio padrão antes e após o tratamento e controle de confundimento. Quando os dados não estavam viáveis nas publicações, os autores dos estudos foram contatados.

Avaliação do risco de vieses dos estudos incluídos

Todos os estudos que preencheram os critérios de elegibilidade tiveram sua qualidade metodológica avaliada por três examinadores (SSM, ISGF e JETB) de forma independente e, posteriormente, comparada. Foi utilizada a ferramenta *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) (Anexo 1). Esta ferramenta de avaliação é dividida em cinco domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, incompletude dos dados referentes aos desfechos, risco de viés na medida de desfecho e risco de relato seletivo dos desfechos. Os itens foram classificados da seguinte forma: baixo risco de viés, alto risco de viés e alguma preocupação, de acordo com as descrições do manual da Cochrane (HIGGINS *et al.*, 2016).

Análise de dados

Foi realizada a descrição dos aspectos relevantes para análise dos estudos selecionados na revisão sistemática, a partir da confecção de quadros. Para a descrição do risco de vieses, os resultados foram apresentados em formato de figura, considerando as orientações do manual da Cochrane (HIGGINS *et al.*, 2016).

5.2 Estudo 2

Desenho e População do Estudo

Foi conduzido estudo de corte transversal, com indivíduos atendidos no Centro de Atendimento ao Diabético e Hipertenso (CADH) e na Policlínica João Durval Carneiro, na cidade de Feira de Santana, Bahia, que aceitarem participar desta investigação.

Os indivíduos foram divididos em dois grupos (Figura 4):

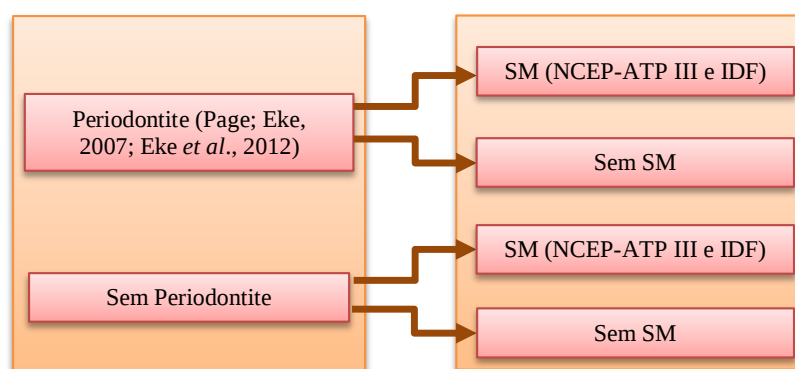


Figura 4: Diagrama do tipo de estudo de corte transversal para medir a associação entre periodontite e SM.

Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho mínimo da amostra para o presente estudo foi realizado com o emprego de um poder de estudo de 80%, nível de confiança de 95% e razão de 1:1 entre exposição e não exposição, considerando a frequência de SM de 17,90% para o grupo não exposto e de 26,47 % para o grupo exposto (KIM *et al.*, 2018). O número mínimo calculado de indivíduos para compor os grupos expostos (indivíduos com periodontite) e não expostos foi de 391 cada, totalizando 782 indivíduos.

Contexto do estudo

A coleta de dados foi realizada no CADH e na Policlínica João Durval Carneiro. O primeiro consiste no local onde é realizado acompanhamento regular de casos de

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM), pelo Sistema Único de Saúde. Este foi fundado em 2005, tendo sede própria desde 2009. Fica localizado na Rua Boticário Moncorvo, nº 341, Centro no município de Feira de Santana, Bahia.

A Policlínica fica situada à Rua A, s/n Conjunto Feira X, Feira de Santana. É uma unidade de atendimento à saúde cadastrada no Ministério da Saúde sob o número 2401789. Presta serviços de Urgência e Emergência, Radiografia, Radiografia com Contraste, Angiografia, Mamografia, Tomografia Computadorizada, Densitometria Óssea, Ressonância Magnética, Ultrassonografia, Medicina Nuclear, Teste Ergométrico, Exame Holter 24 horas, Eletrocardiograma, Eletroencefalograma, Eletroneuromiografia, Videoeletroencefalografia, Potenciais Evocados, Pré-natal/Parto e Nascimento à população na região do bairro Feira X da referida cidade.

Feira de Santana está situada a 108 km de Salvador (capital do estado da Bahia). Segundo dados do IBGE (2018), a população estimada no ano de 2018 foi 609.913 habitantes, sendo a 2ª cidade mais populosa da Bahia e 34ª do Brasil.

Etapas de investigação

Critérios de elegibilidade

Participaram indivíduos adultos que se enquadrem nos seguintes critérios de inclusão: homens e mulheres com idade superior ou igual a 18 anos e; presença de pelo menos quatro dentes na boca, com exceção de terceiros molares.

Quanto aos critérios de exclusão os indivíduos não poderiam: ser gestante; ter diagnóstico de neoplasia ou HIV-AIDS autorreferidos; ter feito uso de antibióticos nos seis meses que precederem ao estudo; ter realizado tratamento periodontal nos seis meses prévios à pesquisa; está com infecções sistêmicas; infecção urinária, fúngica e infecção tecidual com resposta inflamatória; e impossibilidade de comunicação verbal.

Procedimentos de coleta de dados

Inicialmente, os participantes foram abordados, nas salas de espera do CADH e Policlínica, sem modificar a rotina das unidades, onde foram informados sobre o objetivo da pesquisa e convidados a participar. Quando a resposta da participação do estudo era positiva, avaliavam-se os critérios de elegibilidade e aqueles que se

enquadrarem eram encaminhados a um ambiente reservado para a realização da coleta de dados.

Os participantes foram esclarecidos sobre a pesquisa e após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2) aplicou-se os seguintes instrumentos:

- Questionário estruturado com seções sobre: dados pessoais, sociodemográficos, estilo de vida, condições de saúde, cuidados com a saúde e atenção odontológica (Anexo 3);
- Ficha de Exames Laboratoriais: foram registrados os resultados dos seguintes exames: Triglicerídeos, HDL Colesterol, Glicemia de Jejum, que são relevantes para o estudo da SM. Estes dados eram obtidos dos prontuários, caso o participante não comparecesse ao laboratório para coleta de sangue e se o exame tivesse sido realizado nos três meses antes ou após a aplicação do questionário e exame bucal (Anexo 3);
- Ficha Clínica Periodontal: para avaliação clínica da condição periodontal, com o fito de possibilitar o diagnóstico da periodontite; O exame bucal foi feito por cirurgião dentista devidamente calibrado (Anexo 4).

EXAME DA CONDIÇÃO BUCAL

O exame da condição bucal foi composto pela avaliação da condição periodontal, com o emprego do exame de profundidade de sondagem, índice de recessão e hiperplasia e perda de inserção clínica, descritos abaixo.

Exame de profundidade de sondagem

A profundidade de sondagem foi registrada em seis locais em cada dente, conforme descrito por Pihlstrom *et al.* (1981), consistindo em quatro medidas proximais (referente aos ângulos mésio-vestibular, mésio-lingual, disto-vestibular e disto-lingual), uma medida na região médio-vestibular e uma medida na região médio-lingual.

Todas as medidas foram feitas com sonda milimetrada do tipo Williams (HUFRIEDY, EUA) e as mesmas serão usadas durante toda a investigação. Esta foi colocada até se encontrar resistência tecidual mínima à penetração. Neste momento, com a sonda colocada na posição mais paralela possível ao longo eixo do dente, foi observado a marcação mais próxima da margem gengival, e então esta medida, em

milímetros, foi anotada pelo auxiliar em ficha própria. Caso a margem gengival se encontrasse localizada entre duas marcas da sonda, foi adotado o valor inteiro da marca mais próxima e, se a margem ficasse a uma posição equidistante de duas marcas, foi considerado o maior.

Medida de recessão ou hiperplasia

As medidas da altura da margem gengival em relação à junção cimento-esmalte foram registradas nos mesmos sítios, para cada dente, conforme descrito anteriormente na medida de profundidade de sondagem, com as mesmas sondas. No caso de uma recessão gengival, o valor em milímetros foi considerado positivo; e em uma hiperplasia gengival, foi considerado negativo.

Estas medidas foram obtidas com o posicionamento da ponta da sonda na margem gengival e o valor, em milímetros, a partir deste ponto até a junção cimento-esmalte. Com a sonda milimetrada paralela ao longo eixo do dente e as superfícies dentárias secas com jato de ar, uma sequência foi estabelecida como já descrito no item anterior, assim como os procedimentos de aproximação numérica quando a junção cimento-esmalte ficar localizada entre as marcas da sonda.

Perda de Inserção Clínica

A medida de inserção clínica foi obtida através da somatória dos valores da profundidade de sondagem e medidas de recessão ou hiperplasia gengivais (RAMFJORD, 1959). No caso de uma recessão, a perda de inserção clínica foi a soma dos valores de profundidade de sondagem e da medida de recessão. No caso de uma hiperplasia gengival, foi a somatória do valor positivo da profundidade de sondagem com o valor negativo dado à hiperplasia. Finalmente, seis medidas de perda de inserção clínica foram obtidas: mésio-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, disto-lingual, médio-lingual e mésio-lingual.

Diagnóstico da Periodontite

Todos os indivíduos participantes do estudo tiveram um diagnóstico da condição periodontal. Para diagnóstico da periodontite, os indivíduos foram avaliados

segundo o critério de Page; Eke (2007); Eke *et al.* (2012), e foram classificados quanto a presença da periodontite.

- Classificação da periodontite segundo Page; Eke (2007) e Eke *et al.* (2012):

Classificação quanto a presença de periodontite:

Os indivíduos que apresentaram pelos menos um dos 3 níveis de gravidade da doença, como descrito abaixo, foram considerados com diagnóstico de **periodontite**.

Classificação quanto aos níveis de gravidade da periodontite:

Para ser classificado com **periodontite grave**, o indivíduo apresentava pelo menos 2 sítios interproximais com perda de inserção clínica maior ou igual a 6 mm, em dentes diferentes, e pelo menos 1 sítio interproximal com profundidade de sondagem de 5 mm. Com **periodontite moderada**, foram considerados os indivíduos que apresentavam 2 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. Indivíduos com **periodontite leve** foram aqueles que apresentavam 2 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 4 mm em dentes diferentes ou 1 sítio com profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm. Os indivíduos que não se enquadravam em nenhum dos critérios anteriormente descritos foram considerados **sem periodontite**.

EXAME DOS COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA

Foi necessária a realização de exame físico e laboratoriais:

Exame físico: Foram aferidos a medida da circunferência abdominal e os níveis de pressão arterial (sistólica e diastólica). Para obtenção da circunferência abdominal o indivíduo permaneceu em posição ereta, respirando suavemente, e a fita inelástica o circundou ao nível da linha natural da cintura (parte mais estreita entre tórax e quadril), sendo a medida aferida em unidade inteira de centímetros (cm) (BARBOSA *et al.*, 2006).

Exames laboratoriais: Foram obtidos os valores de triglicerídeos, HDL Colesterol, Glicemia de Jejum.

Critérios de Diagnóstico das Doenças em Estudo

Diagnóstico da Síndrome Metabólica

Foi realizado através do critério recomendado pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM, 2005), o do NCEP-ATP III, mas considerando a atualização publicada em 2005 (GRUNDY *et al.*, 2005) e pelo critério IDF (2006). Foram classificadas com diagnóstico de SM aqueles que combinarem alteração de pelo menos três dos seguintes componentes: obesidade abdominal por meio da circunferência abdominal; HDL colesterol; pressão arterial e glicemia de jejum. Aqueles sem essa condição foram considerados como sem SM (Quadro 6).

Quadro 6: Critérios de diagnóstico da SM segundo o NCEP ATP III e IDF.

Componentes da SM	NCEP-ATP III (2005)	IDF (2006)
Obesidade	Circunferência abdominal > 102 cm nos homens; > 88 cm nas mulheres.	Circunferência abdominal $\geq$ 94 cm nos homens europeus, > 90 cm em homens asiáticos; > 80 cm nas mulheres*
Glicose Plasmática	Glicemia de jejum $\geq$ 100 mg/dL.	Glicemia de jejum $\geq$ 100 mg/dL ou diagnóstico de diabetes ou diagnóstico prévio de diabetes.
Triglicerídeos	$\geq$ 150 mg/dL.	$\geq$ 150 mg/dL (1,7mmol/L) ou em tratamento para dislipidemia.
HDL	<40 mg/dL em homens ou <50 mg/dL em mulheres.	<40 mg/dL em homens ou <50 mg/dL em mulheres; ou em tratamento para dislipidemia.
Pressão arterial	Pressão sistólica $\geq$ 130 mmHg ou diastólica $\geq$ 85 mmHg.	Pressão sistólica $\geq$ 130 mmHg ou diastólica $\geq$ 85 mmHg ou em tratamento para hipertensão.

* Componente obrigatório para o IDF, associado a outros 2 critérios.

Definição das variáveis de estudo e categorização

- Variável Dependente

Síndrome Metabólica: cada indivíduo foi diagnosticado com ou sem SM, segundo os

dois critérios de diagnóstico.

- Variável Independente

Periodontite: cada indivíduo foi agrupado em grupo exposto ou não exposto à periodontite.

- Covariáveis

Todas as covariáveis selecionadas para o presente estudo estão apresentadas e categorizadas nos quadros abaixo, segundo o nível hierárquico.

Quadro 7: Categorização das covariáveis segundo nível hierárquico distal.

COVARIÁVEIS	CATEGORIZAÇÃO
Estado Civil	Casado/outra união; Solteiro/divorciado/viúvo.
Nível de escolaridade (em anos)	> 4 anos; ≤ 4 anos.
Ocupação	Empregado; desempregado/aposentado.
Renda familiar	< 1 salário mínimo; ≥ 1 salário mínimo.
Densidade domiciliar	≤ 3 pessoas; > 3 pessoas.

Quadro 8: Categorização das covariáveis segundo nível hierárquico intermediário.

COVARIÁVEIS	CATEGORIZAÇÃO
Hábito de fumar	Sim; Não.
Consumo de bebida alcoólica	Sim; Não.
Prática de atividade física	Sim; Não.
Dieta	Sim; Não.
Número de consultas com cirurgião dentista ao ano	Nenhuma; ≥ 1 consulta.
Diabetes	Sim; Não.
Hipertensão (HAS)	Sim; Não.
Doença hepática	Sim; Não.
Doença pulmonar	Sim; Não.
Doença Cardiovascular	Sim; Não.
Doença renal	Sim; Não.
Infecções sistêmicas	Sim; Não.
História de acidente vascular cerebral	Sim; Não.

Quadro 9: Categorização das covariáveis segundo nível hierárquico proximal.

COVARIÁVEIS	CATEGORIZAÇÃO
Idade	≤ 53 anos; > 53 anos.
Sexo	Feminino; masculino.
Raça/cor da pele	Branco/Amarelo; Negro/Pardo/Outro.
Frequência de escovação	<3x/dia; ≥3x/dia.
Uso do fio dental (pelo menos uma vez ao dia)	Sim; Não.

Modelo Explicativo

O modelo explicativo abaixo considera a proposta da análise hierarquizada. Foram incluídas a priori as variáveis que são tidas pela literatura como potenciais fatores de confusão. A hierarquização das variáveis foi fundamentada no modelo teórico de determinação social da saúde de Dahlgren e Whitehead (1991), que considera no centro do modelo as características individuais dos indivíduos. No primeiro nível encontram-se os fatores relacionados com os estilos de vida (com potencial para serem alterados por ações baseadas em informação). No nível mais distal estão representados os determinantes em nível macro (macrodeterminantes), relacionados com aspectos econômicos, ambientais e culturais da sociedade em geral. Estes possuem grande capacidade de influenciar os fatores dos níveis subjacentes (CARRAPATO *et al.*, 2017) (Figura 5).

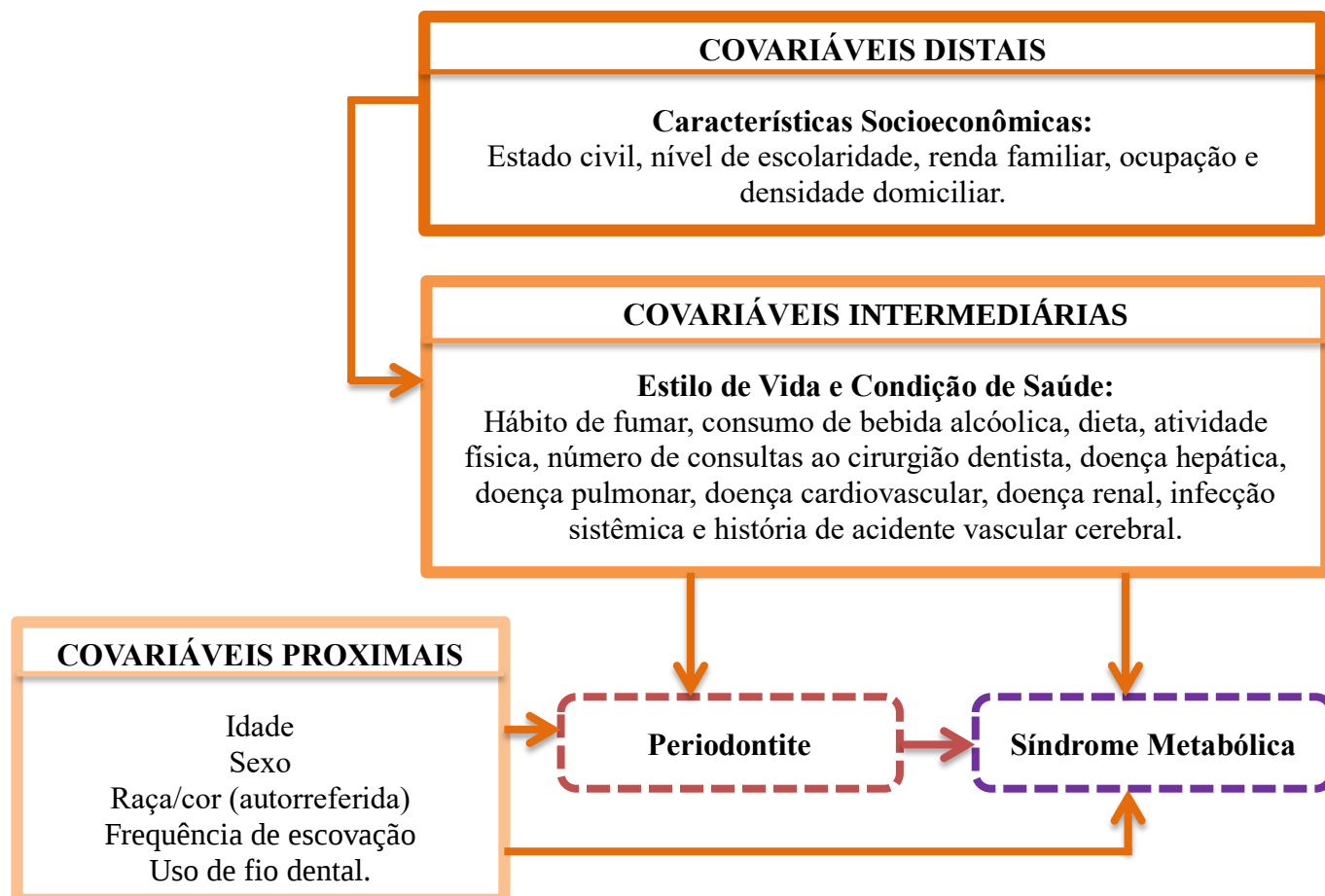


Figura 5: Modelo explicativo da associação da periodontite com a SM.

Procedimentos de análise de dados

Para a elaboração do banco e tabulação de dados foram utilizados os programas SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) na versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e o STATA versão 15.0. Inicialmente, realizou-se análise descritiva das variáveis de interesse (periodontite e SM) obtendo-se as frequências simples e relativas para as variáveis categóricas e as medidas de tendência central e de dispersão para as contínuas. A análise bivariada foi realizada por meio do teste qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas, com nível de significância 5%.

Medidas de associação entre a exposição e o desfecho foram obtidas de acordo com o critério de diagnóstico de periodontite (Page; Eke, 2007; Eke *et al.*, 2012) e SM (NCEP-ATP III, 2001 e IDF, 2006). As Razões de Prevalência (RP) e seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%), ambas brutas e ajustadas, foram estimados

com o emprego da regressão logística por meio por meio da conversão de Zhang e Yu (1998).

A análise de modelo hierarquizado foi realizada após seleção das covariáveis por meio da análise bivariada quando se observou o nível de significância menor e igual a 20%. A colinearidade entre as covariáveis foi avaliada por meio da matriz de variância, empregando o coeficiente de correlação de Pearson. Além do critério estatístico para seleção das covariáveis na modelagem hierarquizada, a importância epidemiológica dessas covariáveis na associação em investigação também foi considerada.

Inicialmente, as covariáveis do nível hierárquico mais distal foram avaliadas no modelo - covariáveis socioeconômicas, sendo selecionadas aquelas covariáveis que apresentaram um valor de $p \leq 0,20$. Em seguida, as covariáveis do nível hierárquico intermediário foram testadas – covariáveis de estilo de vida e condição de saúde, sendo também selecionadas aquelas covariáveis que apresentaram um valor de $p \leq 0,20$. Por fim, as covariáveis do nível hierárquico proximal foram testadas – covariáveis demográficas e relacionadas a higiene bucal, sendo selecionadas para o modelo final aquelas que apresentarem também um valor de $p \leq 0,20$.

No modelo final, todas as covariáveis selecionadas pela modelagem hierárquica, bem como aquelas incluídas ao modelo devido à importância epidemiológica na associação entre periodontite e SM compuseram o modelo ajustado final, sendo os valores das razões de prevalência ajustados por todas as variáveis presentes. Nessa fase final, o nível de significância considerado para confirmação da associação entre a exposição e o desfecho foi de 5%. O teste de Hosmer-Lemeshow foi empregado para avaliar a qualidade do modelo de análise utilizado, verificando a bondade do ajuste.

6 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto original intitulado “Periodontite e Síndrome Metabólica: Existe Associação?” foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UEFS, sendo aprovado no dia 12 de junho de 2013 - Parecer nº 302.031 (Anexo 5). Todos os participantes foram informados do objetivo da pesquisa e quando concordavam em participar, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, em duas vias, em que uma ficava com o pesquisador e a outra com o participante. Neste documento ficou claro que a participação era voluntária, podendo este se desligar a qualquer momento, estando o seu anonimato e

confidencialidade no uso das informações garantidas, excluindo-se o nome do participante dos relatórios e demais publicações que foram produzidas. Ademais, aqueles com diagnóstico de periodontite, ou outra condição bucal que necessitava de tratamento, foram orientados e encaminhados para a clínica de extensão ou para as clínicas de atendimento do curso de graduação em Odontologia da UEFS.

7 RESULTADOS

Os resultados desta pesquisa encontram-se apresentados na forma de dois artigos científicos a serem submetidos em periódicos especializados.

O **artigo 01** intitulado “**Influência do tratamento periodontal na síndrome metabólica: uma revisão sistemática**” será submetido ao *Journal of Periodontal Research*, com classificação A2, segundo os critérios de qualificação da CAPES para a área de Saúde Coletiva, com fator de impacto de 2,613, cujas normas de submissão encontram-se no anexo 6.

O **artigo 02** intitulado “**Análise hierarquizada da associação entre periodontite e síndrome metabólica**” será submetido ao *Journal of Periodontology*, periódico da *American Academy of Periodontology*, com classificação A1, segundo os critérios de qualificação da CAPES para a área de Saúde Coletiva, com fator de impacto de 2,768, cujas normas de submissão encontram-se no anexo 7.

7.1 Artigo 1

INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO PERIODONTAL NA SÍNDROME METABÓLICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

INFLUENCE OF PERIODONTAL TREATMENT ON METABOLIC SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW

Samilly Silva Miranda¹, Isaac Suzart Gomes-Filho¹, Simone Seixas da Cruz¹,
Josicélia Estrela Tuy Batista

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

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).

RESUMO

Objetivo: Avaliar a influência do tratamento periodontal na síndrome metabólica, por meio de revisão sistemática.

Informação de base: Compreender a influência do tratamento periodontal na síndrome metabólica, poderá fortalecer a importância da implementação da terapia periodontal, como uma das ferramentas de prevenção, promoção e recuperação da saúde de indivíduos diagnosticados com síndrome metabólica. No entanto, nenhuma revisão sistemática com esta finalidade foi realizada.

Método: Estudos de intervenção que avaliaram a influência da terapia periodontal em indivíduos com síndrome metabólica, publicados até agosto de 2019, foram identificados através de pesquisas nas bases de dados: Medline, Scopus, Web of Science, SciELO, Lilacs, Cochrane, além da busca das referências dos artigos incluídos, resumos de congressos e bancos de dados contendo literatura cinzenta (ProQuest) e na

base Clinical Trials. Os procedimentos metodológicos foram baseados nas recomendações Prisma.

Resultados: Após seleção dos artigos por três revisores independentes, quatro artigos foram incluídos na revisão. Três artigos encontraram alterações em pelo menos um dos componentes da síndrome metabólica após a terapia periodontal, no entanto, existem limitações metodológicas a serem superadas. Os artigos publicados ainda apresentam limitações metodológicas, o que não permitiu que a temática fosse melhor explorada através de uma metanálise.

Conclusão: Os resultados sinalizaram a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados, com amostras maiores, com melhor qualidade metodológica para definir a questão de pesquisa e com resultados disponíveis de forma clara, antes e após a terapia periodontal.

Palavras-chave: Doença Periodontal; Periodontite Crônica; Doenças Metabólicas; Síndrome X de Resistência à Insulina.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the influence of periodontal treatment on the metabolic syndrome by means of systematic review.

Background: Understanding the effect of periodontal treatment on metabolic syndrome may strengthen the importance of implementing periodontal therapy as one of the tools for prevention, promotion and health recovery of individuals diagnosed with metabolic syndrome. However, it was not made any systematic review for this purpose.

Method: Intervention studies that evaluated the effect of periodontal therapy on individuals with metabolic syndrome, published until August 2019, were identified through research of databases: Medline, Scopus, Web of Science, SciELO, Lilacs and Cochrane. In addition, references of included articles, abstracts from congresses and database containing gray literature (ProQuest) and the Clinical Trials database. The methodological procedures were based on Prisma recommendations.

Results: After the selection of articles by three independent reviewers, four articles were included in the review. Three articles found alterations in at least one of the components of the metabolic syndrome after periodontal therapy, however, there are methodological limitations to be overcome. The published articles still have

methodological limitations, so it was not possible to better explore the theme through a meta-analysis.

Conclusion: The results showed the need for further randomized clinical trials with larger samples with better methodological quality to define the research question and clearly available results before and after periodontal therapy.

Keywords: Periodontal disease; Chronic periodontitis; Metabolic Diseases; Insulin Resistance Syndrome X.

INTRODUÇÃO

A periodontite é uma condição multifatorial, caracterizada por um processo imuno-inflamatório. É desencadeada principalmente pelo acúmulo de biofilme bacteriano na superfície externa do dente, que afeta os tecidos de inserção e sustentação: gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar.¹⁻³ É uma das doenças bucais mais importantes para a saúde pública, por contribuir consideravelmente com a carga global das doenças crônicas, e considerada pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, como uma pandemia mundial, que gera incapacidade, comprometimento da fala, baixa autoestima e impactos na qualidade de vida.⁴⁻⁵

Patógenos periodontais podem favorecer ou desencadear o desenvolvimento de doenças sistêmicas direta ou indiretamente. Bactérias periodontais, principalmente, as anaeróbias Gram-negativas, produzem endotoxinas que induzem a resposta inflamatória do hospedeiro tanto na cavidade oral, quanto em locais distantes a esta.⁶ Indivíduos com periodontite grave não tratada apresentam lesões periodontais ulceradas com área de superfície inflamada entre 15 e 20 cm², o que resulta no aumento da carga inflamatória destes.⁷⁻⁸ Sua contribuição em eventos sistêmicos fortalece a plausibilidade biológica da periodontite com diversos desfechos, dentre eles a Síndrome Metabólica (SM).⁹⁻¹³

A SM consiste em um conjunto de alterações relacionadas a pelo menos três de cinco desordens: obesidade abdominal, hipertensão arterial, elevação da glicemia, níveis aumentados de triglicerídeos e redução de colesterol HDL.¹⁴ Estima-se que afeta cerca de 17 a 32% da população mundial, sendo ainda responsável por 7% da mortalidade global e por 17% dos óbitos ligados às doenças cardiovasculares.¹⁵⁻¹⁶ Apesar da

contribuição de cada um dos componentes da SM variar entre os indivíduos quanto ao risco cardiovascular, a combinação destes podem duplicar este risco.¹⁴

Como são dois agravos de relevância para a saúde pública, e principalmente por existirem resultados conflitantes na literatura em relação à direção da associação,^{9,13} compreender a influência do tratamento periodontal na SM, poderá fortalecer a importância da implementação da terapia periodontal, como uma das ferramentas de prevenção, promoção e recuperação da saúde de indivíduos diagnosticados com SM.

As revisões sistemáticas são nesse contexto, ferramentas com alto nível de evidência científica que concilia resultados publicados previamente, fortalecendo a tomada de decisão. Como não foi encontrada nenhuma revisão sistemática com esta finalidade, o objetivo do presente estudo foi avaliar a influência do tratamento periodontal na SM por meio de uma revisão sistemática de estudos de intervenção.

MÉTODO

Registro e Protocolo

A busca por revisões sistemáticas sobre o assunto foi realizada no banco de dados do *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) e nenhum registro foi encontrado. A revisão sistemática foi registrada no PROSPERO. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - The PRISMA Statement* foi empregada para redação da revisão sistemática.¹⁷

Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram baseados no PICO, no qual se distribuiu da seguinte forma: P = população com idade ≥ 18 anos (além de possuírem autonomia para decisão em participar do estudo, a periodontite é mais frequente entre adultos e idosos); I: tratamento periodontal (tratamento periodontal não cirúrgico, associado ou não a antimicrobianos); C: indivíduos que não fizeram o tratamento periodontal ou tratamento diferente do grupo de intervenção; O: melhora nos parâmetros dos componentes da SM. Foram incluídos artigos publicados em qualquer período e que apresentaram o conteúdo disponível na íntegra; com população de estudo que correspondesse a pacientes com idade ≥ 18 anos, com SM; com desenho de estudo epidemiológico, que avaliaram o

tratamento periodontal na SM; e que foram publicados em português, espanhol ou inglês.

Foram excluídos aqueles que não descreveram o tipo de intervenção adotada, estudos cuja população foi composta exclusivamente por crianças ou adolescentes, pesquisas contendo indivíduos com diagnóstico somente de gengivite ou diagnóstico da periodontite autorreferido e, ainda, estudos realizados em animais.

Fontes de informação

A busca de informações foi realizada até o dia 12 de Agosto de 2019. As informações foram obtidas nas bases de dados eletrônicas: Medline por meio do Pubmed, Scopus, Web of Science, SciELO, Lilacs e Cochrane (onde foram selecionados artigos oriundos da plataforma Embase). Além disso, foi realizada busca das referências dos artigos incluídos, resumos de congressos e bancos de dados contendo literatura cinzenta (ProQuest), e busca na base *Clinical Trials*.

Estratégias de busca

Os descritores foram definidos considerando cada base de dados, sendo para o Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane e Clinical Trials o MeSH (*Medical Subject Headings*); e para a SciELO, Lilacs e ProQuest, o DECs (Descritores em Ciências da Saúde). Quando da obtenção dos descritores que representam o PICO, estes foram combinados com os operadores booleanos, OR e AND, de modo que se definiu a estratégia final de busca em cada base de dados supracitadas (Suplemento 1 – Apêndice 1). Para avaliar a qualidade das estratégias de busca as orientações do *Peer Review Electronic Search Strategy* (PRESS) foram seguidas.¹⁸

Seleção dos Estudos

Os resultados da busca foram exportados para o programa *State of the Art through Systematic Review - Start* (versão 2.3.4). Através desse software, três pesquisadores (SSM, ISGF e JETB) realizaram a triagem pela leitura de título e resumo, de maneira independente. Caso o resumo não estivesse disponível e, neste caso, se o título fosse sugestivo de inclusão, o artigo permanecia na base e passava para a etapa

seguinte de avaliação da elegibilidade pela leitura do texto completo. Nesta etapa de triagem, havendo discordância sobre o julgamento da elegibilidade entre dois revisores, a decisão de inclusão ou exclusão dos artigos foi feita pelo terceiro pesquisador.

Posteriormente, todos os artigos que foram triados na fase anterior tiveram sua elegibilidade confirmada pela leitura do texto na íntegra, também de forma independente por três revisores (SSM, ISGF e JETB). Quando houve discordância, estas foram resolvidas ou por consenso ou pelo terceiro revisor, que era uma pessoa com vasta experiência na área. Ao final do processo, foram obtidos o total de estudos de fato elegíveis para compor a revisão sistemática.

Extração de Dados

Os dados dos artigos incluídos foram extraídos por três pesquisadores (SSM, ISGF e JETB) independentes e posteriormente confrontados. Todas as informações foram organizadas em uma planilha no programa Excel, com suas informações mais relevantes:

- Características do estudo: localização, financiamento do estudo e fator de impacto da revista publicada, objetivo, desenho de estudo, critérios de diagnóstico da exposição e desfecho, duração do seguimento, análise por intenção de tratar, randomização, cegamento, perda de seguimento e interrupção precoce por benefícios;
- Características do participante: número de participantes distribuídos de forma aleatória, número de perdas de seguimento;
- Características de intervenção: tempo do tratamento periodontal, tipos de tratamento no grupo de intervenção (raspagem associada ou não com medicação sistêmica ou local) e no grupo controle (uso de placebo, sem terapia ou terapia diferente da intervenção proposta);
- Resultados: número de indivíduos com SM ou com alteração na condição metabólica no grupo de intervenção e no grupo de controle, média e desvio padrão antes e após o tratamento e controle de confundimento. Quando os dados não estavam viáveis nas publicações, os autores dos estudos foram contatados.

Avaliação do risco de vieses dos estudos incluídos

Todos os estudos que preencheram os critérios de elegibilidade tiveram sua qualidade metodológica avaliada por três examinadores (SSM, ISGF e JETB) de forma independente e, posteriormente, comparada. Foi utilizada a ferramenta *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0). Esta ferramenta de avaliação é dividida em cinco domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, incompletude dos dados referentes aos desfechos, risco de viés na medida de desfecho e risco de relato seletivo dos desfechos. Os itens foram classificados da seguinte forma: baixo risco de viés, alto risco de viés e alguma preocupação, de acordo com as descrições do manual da Cochrane.¹⁹

Análise de dados

Foi realizada a descrição dos aspectos relevantes para análise dos estudos selecionados na revisão sistemática, a partir da confecção de quadros. Para a descrição do risco de vieses, os resultados foram apresentados em formato de figura, considerando as orientações do manual da Cochrane.¹⁹

RESULTADOS

O processo de busca resultou em 1.573 artigos científicos e 5 trabalhos cadastrados na base *Clinical Trials*, porém sem resultados preliminares publicados (Suplemento 2 – Apêndice 2). Após a remoção de duplicatas, os títulos e resumos foram lidos. Apenas 4 estudos foram lidos na íntegra, após a avaliação por meio dos critérios de inclusão e exclusão, e todos foram incluídos na avaliação de qualidade metodológica, para comporem a revisão sistemática (Figura 1).

A caracterização e os principais aspectos metodológicos dos quatro estudos incluídos nesta revisão estão apresentados no Quadro 1. As publicações foram de 2010 a 2017, em revistas com fator de impacto que variaram de 1.597 a 4.046. As médias das idades dos participantes variaram de 45,1±7,1 a 56,3±8,9.

Dos trabalhos incluídos, apenas um trabalho foi descrito como sendo estudo de caso-controle,²⁰ apesar de propor avaliar alterações inflamatórias após tratamento periodontal, e ter sido descrito no método a maneira como a terapia periodontal foi conduzida, o que reflete uma das características dos estudos de intervenção. Outro sinalizou ser um estudo piloto²¹, mas não deixa claro na metodologia o tipo de desenho

epidemiológico utilizado, embora descreva o método seguindo as características de pesquisas experimentais (Quadro 1).

Os estudos prévios revelam achados inconclusivos e com algumas limitações, a saber: o tamanho da amostra variou de 46 a 160 indivíduos; os critérios de diagnóstico da periodontite foram diferentes; não foram encontradas medidas de associação entre periodontite e SM antes e após o tratamento periodontal, avaliam apenas as alterações nos parâmetros metabólicos; e apenas dois estudos relataram controle de confundimento (mudanças no hábito de fumar e ingestão de medicamentos; e sexo, tabagismo, hipertensão e percentuais de sítios com PS $\geq$ 4 mm, respectivamente).^{8, 22}

Quanto ao tipo de tratamento realizado, dois artigos relataram a raspagem e alisamento radicular supragengival e subgengival sem uso de antimicrobianos,^{20, 21} enquanto López et al. (2012)²² e Bizarro et al. (2017)⁸, associaram no grupo experimental, o uso de antimicrobianos. Ademais, apenas Bizarro et al. (2017)⁸, não realizaram orientações de higiene oral durante o período da terapia.

Em um segundo momento foram descritas as informações individualmente nos estudos, levando em consideração alguns domínios que caracterizam um ensaio clínico de qualidade (Quadro 2).

Dentre os estudos encontrados o de López et al. (2012)²² e Bizarro et al. (2017)⁸, foram os que mais se preocuparam em descrever no método os aspectos referentes a randomização, alocação, cegamento, perda de seguimento e análise por intenção de tratar; os outros trabalhos não deixaram explícitos na metodologia todos os domínios essenciais dos ensaios clínicos.

Resultados da avaliação de qualidade dos estudos são mostrados na Figura 2 e o detalhamento das questões do instrumento de avaliação no arquivo suplementar 3 (Apêndice 3). Dos estudos incluídos, apenas dois apresentam baixo risco de viés para todos os quesitos avaliados.^{8, 22} Acharya et al. (2010)²¹ e Torumtay et al. (2015)²⁰, apresentavam limitações para alguns domínios, o que gerou uma classificação final considerando algumas preocupações.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática sinalizam a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados, com amostras maiores e com melhor qualidade metodológica para definir a questão de pesquisa. Os artigos selecionados além de apresentarem

limitações metodológicas, houve dificuldade em relação a obtenção dos resultados das médias e desvios-padrões referentes aos componentes da SM após o tratamento periodontal de um dos artigos, por terem sido apresentados em formato de gráfico. Os autores foram contatados, mas não obtivemos resposta. Estes fatos impossibilitaram que os resultados pudessem ser melhor explorados através de uma metanálise.

As amostras dos estudos incluídos foram relativamente pequenas. O tamanho da amostra está diretamente relacionado com o poder do estudo, que consiste na probabilidade de se obter um resultado com significância estatística, quando existe uma diferença verdadeira entre os grupos. Amostras pequenas tendem a dificultar a análise de subgrupos e comprometem o desempenho dos testes estatísticos.³⁰⁻³¹

Quanto a randomização, esta não foi realizada em todos os estudos, apesar de ser uma ferramenta considerada indispensável em ensaios clínicos. Esta técnica favorece alocação de tratamento imparcial e inferência estatística válida, ao balancear os grupos e torná-los verdadeiramente comparáveis, principalmente em relação às variáveis que possam afetar os desfechos investigados (fatores de confundimento).³²⁻³³

Em se tratando de mascaramento, o cegamento de todos os envolvidos no estudo deve ser garantido quando possível. Existe possibilidade de vieses, por exemplo, quando o clínico do estudo suspeita ou sabe que um determinado participante está no grupo de tratamento. Este pode minimizar os sintomas do participante e interferir nos resultados clínicos, além de poder ser mais minucioso na coleta dos dados.^{32,34} No entanto, apesar dos estudos duplo-cegos indicarem um ponto importante para um desenho metodológico adequado, aqueles que não são duplo-cegos não devem ser automaticamente considerados inferiores. É necessário que os investigadores relatem corretamente seus esforços nesta técnica, para que os leitores tenham a oportunidade de julgá-los adequadamente.³⁵

Outra questão importante a ser discutida, refere-se aos critérios de diagnóstico utilizados para a periodontite. Ao contrário da SM, na qual se observou uma padronização no critério de diagnóstico, para a periodontite as definições foram diferentes em todos os estudos incluídos. O diagnóstico clínico é proposto na tentativa de mensurar a condição periodontal dos indivíduos. Dessa forma, é necessário que o critério de diagnóstico seja preciso, consistente, de fácil execução e ainda, permita a comparabilidade dos resultados. Em geral, envolve medição da profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), sangramento à sondagem (SS), e perda de osso alveolar (POA), com ou sem o uso de exames radiográficos.³⁶

Apesar dos critérios de diagnóstico terem sido diferentes entre os artigos avaliados, o exame periodontal de todos os estudos obtiveram medidas de PS, NIC e SS em seis 6 sítios por dente, em todos os dentes presentes, o que fortalece os achados das investigações. Quando se emprega exame clínico periodontal, que não envolve seis sítios por dente, os resultados costumam subestimar ou superestimar a presença da periodontite.³⁷

Quanto à associação principal estudada, observa-se a não utilização de medidas de associação. A magnitude de uma associação ou o efeito de uma intervenção é identificada pelo risco relativo, redução de risco relativo (eficácia), diferença de riscos ou diferença de médias e não pelo valor de p, que é uma medida de significância estatística.³⁸ Ainda, apesar das doenças bucais serem apresentadas como entidades separadas de condições sistêmicas, muitos fatores de risco são compartilhados e podem interferir na associação principal estudada.³⁹ A contabilização incompleta ou ausente de fatores de confusão podem tornar as conclusões inequívocas sobre a influência do tratamento periodontal na SM.

Bizarro et al. (2017)⁸, sinalizam como limitação para a estimativa do efeito da terapia periodontal sobre a condição metabólica a existência de possíveis fatores de confusão. Apesar de terem monitorado mudanças no hábito de fumar e ingestão de medicamentos, não conseguiram controlar aspectos relacionados a dieta e a prática de atividade física dos participantes, que são variáveis extremamente relevantes para a SM.

Embora revisões sistemáticas com metanálise demonstrarem associação positiva entre SM e periodontite, por meio de estudos observacionais, os autores sugerem a necessidade de se melhor investigar a direção da associação e os fatores que a influenciam através de estudos longitudinais e de tratamento.^{9,13}

Nesta revisão observou-se que a terapia periodontal produziu modulação significativa da proteína C reativa (PCR), leucócito total, triglicerídeos séricos e HDL;²¹ redução dos níveis de triglicerídeos e hemoglobina glicada (HbA1c) aos 3 meses do tratamento;²⁰ diminuição da pressão arterial sistólica e triglicerídeos e uma melhoria temporária do estado metabólico geral,⁸ o que, portanto, poderia beneficiar indivíduos com SM e periodontite. Outro artigo destaca que três meses após a terapia e durante os 12 meses de estudo, não foram observadas alterações significativas nos lipídeos séricos, níveis de glicose, índice de massa corporal e pressão arterial quando comparado com a linha de base ou se comparados entre os grupos de pacientes. Entretanto foi encontrado redução nos níveis sistêmicos de proteína C reativa, sugerindo que a redução da

inflamação periodontal pode ser a chave na redução da inflamação sistêmica em pacientes com SM.²²

É razoável pensar ainda, sobre limitações referentes à avaliação da qualidade dos artigos, que para ser conduzida, é imprescindível que a escrita seja completa, clara e com informações transparentes, especialmente sobre sua metodologia e resultados.⁴⁰ Infelizmente, a avaliação desta revisão sistemática ficou limitada, pela ausência de muitas informações, ou pelo fato de não ter sido realmente realizado durante a pesquisa, ou pela falta de descrições completas de quesitos essenciais para os desenhos de intervenção propostos no instrumento *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT). Ensaios clínicos quando corretamente planejados, conduzidos e relatados, representam padrão ouro na avaliação de intervenções e, permitem, dessa forma, se fazer inferências mais seguras.⁴⁰

Essa revisão sistemática apesar de não revelar aplicabilidade da intervenção para a população estudada, pelo fato dos estudos identificados não serem suficientes para gerarem uma metanálise conclusiva, pontos positivos podem ser levantados. A elaboração da estratégia de busca permitiu um rastreo abrangente na literatura; as buscas foram realizadas em diversas bases de dados, incluindo buscas de literatura cinzenta; a equipe envolvida na avaliação dos artigos era qualificada e treinada; os avaliadores realizaram a leitura de todos os títulos e resumos de forma independente e todos fizeram a leitura da íntegra dos artigos selecionados, não sendo necessário a obtenção do índice de concordância kappa para avaliar a concordância entre avaliadores; foi utilizado o critério proposto pela Cochrane para avaliação de qualidade dos artigos, de maneira a considerar aspectos metodológicos cruciais em estudos de intervenção.

As limitações referem-se principalmente ao número e qualidade metodológica dos artigos científicos incluídos na revisão sistemática, que não permitiram maiores considerações sobre a pergunta de investigação. No entanto, essa revisão levantou os principais entraves dos ensaios clínicos avaliados, o que sinaliza pontos a serem considerados por novas investigações, bem como a necessidade de se fortalecer as pesquisas sobre esta temática, de extrema relevância para a saúde pública.

De modo geral, apesar das questões elencadas, observou-se que a terapia periodontal tende a diminuir o estado inflamatório sistêmico dos indivíduos, o que por sua vez pode trazer algum benefício nos componentes da SM. Análise futura, entretanto, é requerida, tanto para estabelecer relações de causa e efeito entre essas duas condições,

quanto a direção da associação, já que se o tratamento periodontal pode contribuir na melhora da condição metabólica dos indivíduos com SM, este deverá ser considerado no protocolo de tratamento da SM.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). À Fundação de Amparo à Pesquisa da Bahia (FAPESB) pelo apoio financeiro disponibilizado. À Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil, e especialmente ao Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPPIIM). Os autores declaram não haver conflitos de interesse em relação ao estudo.

REFERÊNCIAS

1. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Prim.* 2017; 3:17038.
2. Daudt LD, Musskopf ML, Mendez MR, et al. Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Oral Research* 2018;32: e35.
3. Lobão JMW, Carvalho RCC, Leite SAM, et al. Relationship between periodontal outcomes and serum biomarkers changes after non-surgical periodontal therapy. *An. Acad. Bras. Ciênc.* 2019;91:e20170652.
4. Petersen PE, Baehni PC. Periodontal health and global public health. *Periodontol. 2000.* 2012; 60:7-14.
5. CDC researchers find close to half of American adults have periodontitis. *J Can Dent Assoc.* 2012;78:c136.
6. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J.* 2019;42(1):27-35.
7. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* 2005;76:2106–2115.
8. Bizzarro S, van der Velden U, Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal therapy with systemic antimicrobials on parameters of metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2017;44(8):833–841.
9. Nibali L, Tatarakis N, Needleman I, et al. Association Between Metabolic Syndrome and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98:913–920.
10. Gomes-Filho IS, Mercês MC, Passos-Soares JS, et al. Severity of Periodontitis and Metabolic Syndrome: Is There an Association? *J Periodontol.* 2016;87:357-66.

11. Kumar N, Bhardwaj A, Negi PC, Jhingta PK, Sharma D, Bhardwaj VK. Association of chronic periodontitis with metabolic syndrome: A cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol*. 2016;20:324-329.
12. Jaramillo A, Contreras A, Lafaurie GI, et al. Association of metabolic syndrome and chronic periodontitis in Colombians. *Clin Oral Investig*. 2016;21:1537-1544.
13. Daudt LD, Muszkopf ML, Mendez M, et al. Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Braz. oral res*. 2018;32: e35.
14. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2016;26:364–373.
15. Day C. Metabolic syndrome or what you will: definitions and epidemiology. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007;4:32–38.
16. Lira Neto JCG, Xavier MA, Borges JWP, Araújo MFM, Damasceno MMC, Freitas RWJF. Prevalence of Metabolic Syndrome in individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Rev Bras Enferm*. 2017;70:282-287.
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6:e1000100.
18. McGowan J, Sampson M, Salzweid DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *Journal of Clinical Epidemiology* 2016;75:40-46.
19. Higgins J, Sterne J, Savović J, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V, eds. *Cochrane Methods: Cochrane Database Systematic Review*. London, England: Cochrane Library; 2016:29–31.
20. Torumtay G, Kirzioğlu FY, Öztürk Tonguç M, Kale B, Calapoğlu M, Orhan H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *J Periodontol Res*. 2015;51:489-98.
21. Acharya A, Bhavsar N, Jadav B, Parikh H. Cardioprotective effect of periodontal therapy in metabolic syndrome: a pilot study in Indian subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8:335-341.
22. López NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, López R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J. Periodontol*. 2012;83:262-278.
23. Bertz WA, Weyant RJ, Corby PM, et al. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1532–1537.
24. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–2752.
25. Lopez NJ, Smith PC, Gutiérrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: A randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002;73:911-924.

26. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
27. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6..
28. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
29. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2008;28:629-636.
30. Miot HÁ. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *J. vasc. bras.* 2011;10:275-278.
31. Patino CM, Ferreira JC. What is the importance of calculating sample size? *J. bras. Pneumol.* 2016;42:162.
32. BRASIL. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistem_atica.pdf. Acesso em: 03 de maio de 2019.
33. Deserno TM, Keszey AP. Mobile access to virtual randomization for investigator-initiated trials. *Clin Trials*. 2017;14:396-405.
34. Sackett DL. Commentary: Measuring the success of blinding in RCTs: don't, must, can't or needn't? *Int J Epidemiol* 2007;36:664-665.
35. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet* 2002;359:696-700.
36. Bueno AC, Ferreira RC, Cota LOM, et al. Comparison of different criteria for periodontitis case definition in head and neck cancer individuals. *Supportive Care in Cancer* 2015; 23:2599-2604.
37. Chu Y, Ouyang X. Accuracy of partial-mouth examination protocols for extent and severity estimates of periodontitis: a study in a Chinese population with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2015;86:406-417.
38. Coutinho ESF, Cunha GM. Basic concepts in epidemiology and statistics for reading controlled clinical trials. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27(2):146-151.
39. Chaffee BW, Scott JW. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology* 2010;81:1708-1724.
40. Schulz KF, Altman DG, Moher D for the CONSORT Group CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine* 2010, 8:18 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/18>

Quadro 1. Resumo de trabalhos que estudaram a influência do tratamento periodontal na síndrome metabólica.

Autores Ano Revista e Fator de Impacto Local Financiamento	Objetivo	Desenho de estudo Amostra Grupos	Diagnóstico da Periodontite	Diagnóstico da SM	Tempo de acompanhamento	Principais Achados
Acharya et al.²¹ 2010 <u>Metabolic Syndrome and Related Disorders</u> <u>Fator de Impacto:</u> 1.597 <i>Índia</i> Financiamento: Não houve.	Avaliar as alterações nas medidas de inflamação sistêmica induzidas pela DP em indivíduos com periodontite e SM, em comparação com um grupo sistêmico saudável.	Estudo de Intervenção Amostra: 46 Com SM e periodontite: 16 Sem SM e com periodontite: 15 Sem SM e sem periodontite: 15	Considerou-se os sítios com NIC ≥ 3 mm e PS ≥ 5 mm. Classificação: Sem periodontite: 0% dos sítios; Moderada: 0% - 10% dos sítios; Grave: mais de 10% dos sítios ²³ . Exame clínico periodontal completo	Indivíduo com ≥ 3 dos critérios: 1) obesidade central (>102 cm nos homens; > 88 cm nas mulheres) 2) triglicerídeos (TG) >150 mg/dL; 3) colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) <40 mg/dL em homens ou <50 mg/dL em mulheres; 4) pressão sanguínea $\geq 130/85$ mmHg; 5) glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL. ²⁴	2 meses após a terapia.	A terapia periodontal produziu modulação significativa da PCR, leucócito total, triglicerídeos séricos e HDL e, portanto, pode beneficiar indivíduos afetados com SM e DP avançada. Média$\pm$DP dos expostos antes do tratamento: HDL = $41,10 \pm 5,20$ TG = $153,3 \pm 38,70$ Média$\pm$DP dos expostos depois do tratamento: HDL = $44,37 \pm 6,70$ TG = $121,0 \pm 28,50$
López et al.²² 2012 <u>Journal of Periodontology</u> <u>Fator de Impacto:</u>	Investigar se a terapia periodontal pode reduzir a inflamação sistêmica em indivíduos com SM.	Ensaio Clínico Randomizado Amostra: 165 Tratamento Convencional com antimicrobiano:	Presença de quatro ou mais dentes com um ou mais sítios com PS ≥ 4 mm e NIC ≥ 3 mm. ²⁵ Exame clínico periodontal completo	Indivíduo com ≥ 3 dos seguintes determinantes de risco: 1) obesidade central (> 102 cm nos homens; > 88 cm nas mulheres) ou índice de massa corporal (IMC) >30 kg/m ² ; 2) TG >150	3, 6, 9, e 12 meses após a terapia.	Três meses após a terapêutica e durante os 12 meses do estudo, não foram observadas alterações nos lipídios séricos, níveis de glicose, IMC e pressão arterial.

2.768 <i>Chile</i> Financiamento: National Fund for Scientific and Technological Development Research Grant		82 Tratamento Convencional: 83		mg/dL; 3) HDL <40 mg/dL em homens ou <50 mg/dL em mulheres; 4) pressão sanguínea $\geq 130/85$ mmHg; 5) glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL. ²⁶		Redução dos valores de PCR para ambos os grupos, os níveis de fibrinogênio apresentou redução apenas para o grupo experimental. Média±DP dos expostos antes do tratamento: HDL = $50,00 \pm 12,87$ TG = $174,90 \pm 101,13$ Glicemia = $112,24 \pm 45,16$ PA sistólica = $147 \pm 6,8$ PA diastólica = $97 \pm 4,1$ Média±DP dos expostos depois do tratamento: apresentado em formato de gráfico.
Torumtay et al. ²⁰ 2015 <i>Journal of periodontal research</i> <u>Fator de Impacto:</u> 2.613 <i>Turquia</i> Financiamento:	Comparar os efeitos do tratamento periodontal não-cirúrgico sobre marcadores de estresse inflamatório e oxidativo em indivíduos com SM e sistemicamente saudáveis com periodontite crônica.	Estudo caso-controle Amostra: 50 Com SM: 25 Sem SM: 25	Mais de 30% de perda óssea alveolar em mais de 2 dentes por quadrante e presença de mais de 2 dentes por quadrante com PS > 5 mm com NIC maior que > 3 mm e 50% dos sítios com SS. ²⁷ Exame clínico periodontal completo	Indivíduo com ≥ 3 dos critérios: 1) obesidade central (>102 cm nos homens; >88 cm nas mulheres); 2) pressão sanguínea elevada – sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg ou o uso atual de anti-hipertensivos; 3) elevado TG >150 mg/dL; 4) HDL <40 mg/dL em homens ou <50 mg/dL em mulheres; 5) glicemia de	3 e 6 meses após a terapia.	O tratamento periodontal reduziu o estresse oxidativo e o estado inflamatório de indivíduos com SM e periodontite crônica. Embora melhorias periodontais semelhantes tenham sido alcançadas em ambos os grupos, as diminuições nos níveis PCR e IL-6 no grupo SM não atingiram os

Scientific Research Projects, da Universidade Suleyman Demirel, Isparta, Turquia				jejum ≥ 110 mg/dL. ²⁸		níveis no grupo sem SM. Com base nestes resultados, o tratamento periodontal poderia ser mais eficaz no controle da inflamação sistêmica em indivíduos com SM a curto prazo. Média±DP dos expostos antes do tratamento: HDL = 52,27±11,41 TG = 187,82±70,98 Glicemia = 141,36±58,16 PA sistólica = 130±7,50 PA diastólica = 83,60±4,90 Média±DP dos expostos depois do tratamento: HDL = 51,77±11,11 TG = 165,05±70,57 Glicemia = 136,82±44,74 PA sistólica = 130±8,1 PA diastólica = 85,50±5,10
--	--	--	--	---------------------------------------	--	---

Bizzarro et al.⁸ 2017 <i>Journal of Clinical Periodontology</i> <u>Fator de Impacto:</u> 4.046 Holanda Financiamento: Philips Oral Healthcare, Universidade de Amsterdã e pela Sociedade Holandesa de Periodontologia.	Investigar o efeito da terapia periodontal com antimicrobianos nos cinco parâmetros da SM.	Ensaio Clínico Randomizado Amostra: 110 Tratamento Convencional com antimicrobiano: 54 Tratamento Convencional: 56	Indivíduo que apresentou mais que 30% de perda óssea alveolar em mais que 2 dentes por quadrante e presença de mais de 2 dentes por quadrante com bolsas periodontais > 5 mm, com perda de inserção clínica ≥ 3 mm e, pelo menos, 50% de todos os locais da boca com sangramento à sondagem. Exame clínico periodontal completo	Presença de obesidade central (> 102 cm nos homens ou >88 cm em mulheres) juntamente com ≥ 2 componentes: TG > 1,7 mmol/l; HDL <1,03 mmol/l em homens ou <1,29 mmol/l em mulheres; pressão sanguínea > 130/85 mmHg; glicemia em jejum > 5,6 mmol/l.⁹	3, 6 e 12 meses após a terapia.	Embora tenha sido observada uma redução da pressão arterial sistólica e triglicerídeos e uma melhoria temporária do estado metabólico geral, o uso de antimicrobianos em conjunto com a terapia periodontal não produz qualquer melhoria adicional dos componentes de SM. Média±DP dos expostos antes do tratamento: HDL = 51,77±15,08 TG = 140,71±110,62 Glicemia = 109,90±10,09 PA sistólica = 138,90±20,00 PA diastólica = 81,00±11,40 Média±DP dos expostos depois do tratamento: HDL = 53,36 ±18,56 TG = 108,85±90,27 Glicemia = 97,84±8,28 PA sistólica = 133,50±17,30 PA diastólica = 81,10±10,70
---	---	---	---	---	--	---

Quadro 2. Avaliação quanto aos domínios que caracterizam um ensaio clínico de qualidade.

Autores Ano	Randomização adequada	Sigilo de alocação	Cegamento	Análise por intenção de tratar	Perda de seguimento	Interrupção precoce por benefícios
Acharya et al.²¹ 2010	Não houve - Os sujeitos foram agrupados em grupos de acordo com o diagnóstico da SM e da Periodontite.	Não	Não informado no artigo.	Não relata	Não relata	Não relata
López et al.²² 2012	Sim – A randomização foi realizada por computador para os oito primeiros participantes inscritos, enquanto a atribuição do grupo para os participantes seguintes foi realizada usando o método de minimização.	Sim	Duplo-cego. O examinador, os pacientes e o técnico das análises laboratoriais foram todos cegos para atribuição de grupo. Comprimidos de placebos foram idênticos em aparência.	Os dados dos pacientes com infecções sistêmicas intercorrentes durante o período do estudo foram excluídos da análise após a detecção das infecções intercorrentes.	Sim – 5 perdas	Não relata
Torumtay et al.²⁰ 2015	Não se aplica	Não relata	Aborda apenas que examinador calibrado, cego ao estado metabólico dos participantes, realizou medições clínicas periodontais.	Não relata	Sim – 6 perdas	Não relata
Bizzarro et al.⁸ 2017	Sim – foram randomizados em dois grupos por computador.	Sim	O examinador e os terapeutas foram cegos por alocação de pacientes e os pacientes foram cegos pelo uso do hipoclorito de sódio (NaOCl) durante a terapia, mas não pelo uso de Amoxicilina.	A análise foi realizada com base na intenção de tratar.	Sim – 14 perdas	Não relata

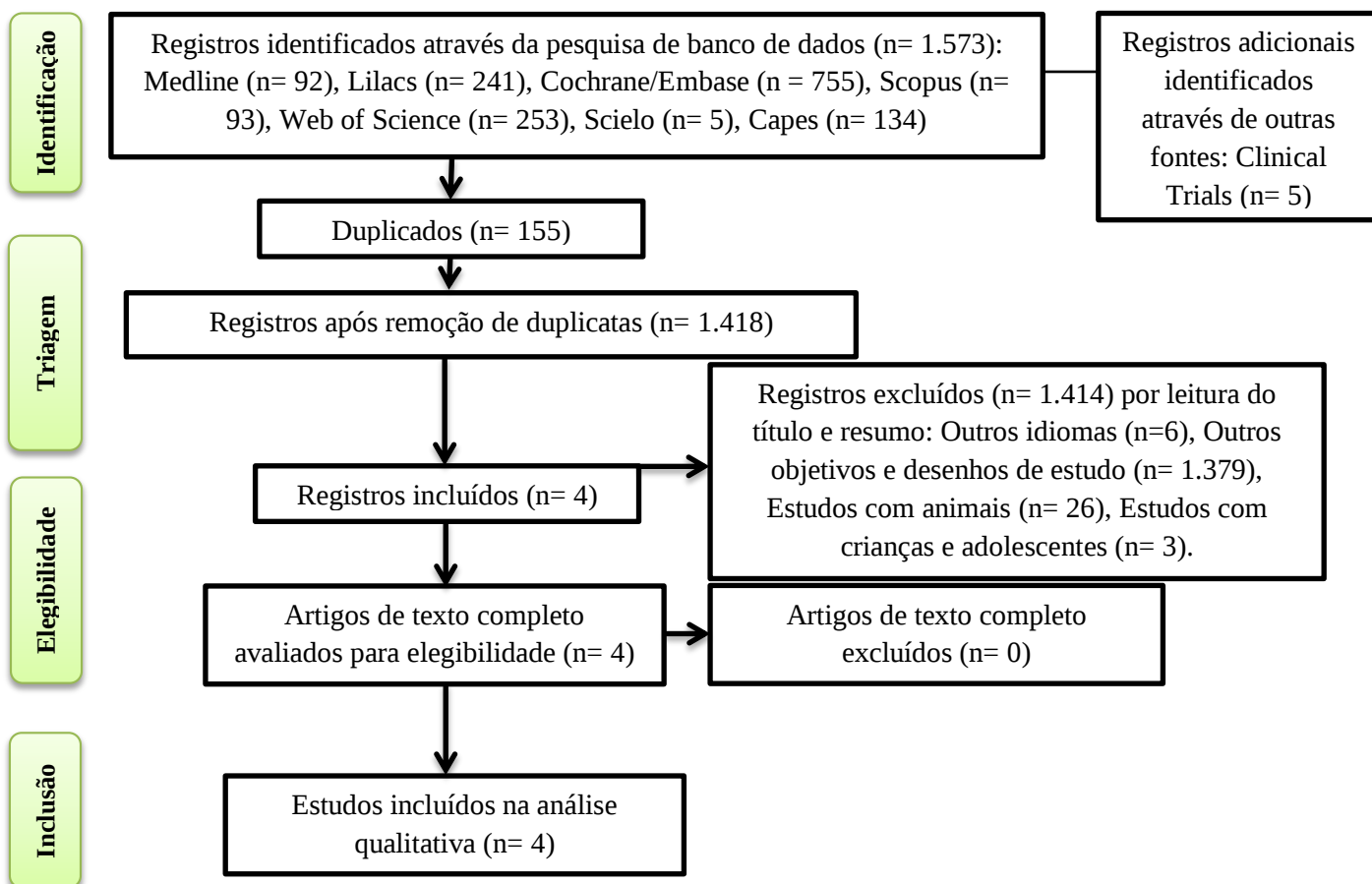


Figura 1: Fluxograma da busca, seleção e inclusão dos estudos relacionados à avaliação da influência do tratamento periodontal na síndrome metabólica.

	Processo de Randomização	Desvios das intervenções pretendidas	Incompletude dos dados referentes aos desfechos	Medida de desfecho	Relato seletivo dos desfechos	Risco global de vieses
Acharya <i>et al.</i> 2010²¹	-	-	+	o	+	o
López <i>et al.</i> 2012²²	+	+	+	+	+	+
Torumtay <i>et al.</i> 2015²⁰	-	-	+	o	+	o
Bizzarro <i>et al.</i> 2017⁸	+	+	+	+	+	+

Legenda

 Baixo risco de viés

 Alto risco de viés

 Algumas preocupações

Figura 2: Resultados da avaliação de risco de viés de acordo com a ferramenta da Cochrane Collaboration (RoB 2.0) para ensaios clínicos randomizados.

7.2 Artigo 2

ANÁLISE HIERARQUIZADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E SÍNDROME METABÓLICA

HIERARCHICAL ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTITIS AND METABOLIC SYNDROME

Samilly S. Miranda^{*}, Isaac S. Gomes-Filho^{*}, Simone S. da Cruz^{*}

^{*}Department of Health, Feira de Santana State University, Feira de Santana, Bahia,
Brazil.

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: 3,772 words

References: 69 references

Tables and figures: 7

Running Title: Periodontitis and metabolic syndrome

RESUMO

Introdução: A periodontite e síndrome metabólica (SM) apresentam relevância em nível de saúde pública, em decorrência da alta prevalência e impacto na qualidade de vida dos acometidos. Estimar a associação entre a periodontite e a SM por meio de uma abordagem logística hierarquizada para controlar fatores que possam influenciar os achados finais do estudo.

Método: Estudo de corte transversal foi conduzido com 1.193 indivíduos na cidade de Feira de Santana, Bahia, Brasil. O diagnóstico da periodontite foi realizado após exame periodontal completo, empregando profundidade de sondagem e nível de inserção clínica. Para o diagnóstico da SM cinco componentes foram avaliados (circunferência abdominal, hipertensão arterial, lipoproteína de alta densidade - HDL, triglicerídeos e

glicemia), considerando os critérios de diagnóstico do National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III e o da *International Diabetes Federation*. As Razões de Prevalência (RP) e seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%) ajustadas foram obtidas por meio da análise hierarquizada.

Resultados: A frequência da SM entre os expostos a periodontite foi de 48,00% e entre os não expostos de 28,80%, considerando o critério NECP-ATP III e de 48,10% e 31,41%, respectivamente, para o critério IDF. Nos modelos finais ajustados, obtidos por meio de níveis hierárquicos das covariáveis investigadas, densidade domiciliar, nível de escolaridade, ocupação, hábito de fumar, dieta, doença hepática, doença cardiovascular, infecção sistêmica, uso de fio dental, sexo e idade foram selecionadas como confundidoras. A probabilidade de os indivíduos com diagnóstico de periodontite terem SM foi 1,55 vezes maior que entre aqueles sem a referida doença bucal: $RP_{ajustada} = 1,55$, IC 95%: [1,21-1,89], para o critério NCEP-ATP III. Para o critério IDF, essa probabilidade foi 1,41 vezes maior: $RP_{ajustada} = 1,41$, IC 95%: [1,16-1,12].

Conclusão: Os achados demonstraram existir associação positiva entre periodontite e SM, sugerindo investigação do papel da atenção odontológica na prevenção da SM.

Palavras-chave: Doença periodontal; Periodontite; Doenças metabólicas; Síndrome Metabólica; Epidemiologia.

ABSTRACT

Background: Periodontitis and metabolic syndrome (MS) are relevant in public health, due to the high prevalence and impact on the quality of life of people affected. The aim is to estimate the association between periodontitis and MS through a hierarchical logistic approach to control factors that may influence the final findings of the study.

Method: A cross-sectional study was performed with 1,193 individuals in the city of Feira de Santana, Bahia, Brazil. The diagnosis of periodontitis was made after a complete periodontal examination, using probing depth and clinical insertion level. To diagnose MS five clinical conditions were evaluated (waist circumference, arterial hypertension, high density lipoprotein - HDL, triglycerides and glycemia), considering the diagnostic criteria of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation. Prevalence ratios (PR) and their

respective adjusted 95% confidence intervals (95% CI) were obtained through hierarchical analysis.

Results: The frequency of MS among those exposed to periodontitis was 48.00% and 28.80% among those not exposed, considering the NECP-ATP III criteria and 48.10% and 31.41%, respectively, for the IDF criteria. In the adjusted final models, which were obtained through hierarchical levels of the covariates investigated, household density, education level, occupation, smoking habit, diet, liver disease, cardiovascular disease, systemic infection, flossing, gender and age were selected as confounding. The probability of individuals diagnosed with periodontitis having MS was 1.55 times higher than those without this oral disease: $RP_{ajustada} = 1.55$, 95% CI: [1.21-1.89], to the NCEP-ATP III criteria. To the IDF criteria, this probability was 1.41 times higher: $RP_{ajustada} = 1.41$, 95% CI: [1.16-1.12].

Conclusion: The findings showed a positive association between periodontitis and MS, suggesting an investigation of the role of dental care in the prevention of MS.

Keywords: Periodontal disease; Periodontitis; Metabolic diseases; Metabolic Syndrome; Epidemiology.

INTRODUÇÃO

As pesquisas que buscam compreender as relações entre a periodontite e condições sistêmicas datam décadas. Desde os anos 60, pesquisadores introduzem conceitos que buscam explicar a natureza inflamatória da periodontite, e como as bactérias periodontais podem desencadear respostas do hospedeiro distantes da cavidade oral.¹⁻²

No campo da saúde pública, a periodontite é uma das doenças bucais mais prevalentes. Apesar das estatísticas de prevalência e incidência das doenças periodontais variarem em função dos diversos critérios de diagnóstico existentes, no geral, as doenças periodontais (gingivite e periodontite) afetam cerca de 20 a 50% dos indivíduos.³ Estudo que avaliou a prevalência da periodontite em diferentes populações revelou que em torno de 14 a 47% das populações adultas em países desenvolvidos tinham depósitos de cálculo em comparação com 36-63% dos adultos em países em desenvolvimento, apesar dos países desenvolvidos apresentarem maior percentual de indivíduos com bolsas periodontais de 4 a 5 mm.³ É uma condição que interfere

negativamente tanto na qualidade de vida, quanto na produção econômica. Estima-se que o custo global relacionado à redução da produtividade é de 54 bilhões de dólares por ano.⁴

Investigações prévias indicam que a periodontite está associada positivamente com a resistência à insulina,⁵ hipertensão,⁶ possíveis alterações lipídicas⁷ e obesidade.⁸ A combinação desses fatores faz parte do diagnóstico da síndrome metabólica (SM).⁹ A *International Diabetes Federation* (IDF) estima que aproximadamente 25% da população mundial tem SM,¹⁰ apesar das estimativas variarem em relação ao sexo, idade e etnia do grupo estudado.¹¹

Estudos sobre a associação da periodontite com a SM são encontrados na literatura. No entanto, ainda existem limitações metodológicas que sinalizam a necessidade de novas investigações. Uma grande parcela das pesquisas fizeram exame periodontal em dentes índices,^{8,12-18} ou através de radiografia panorâmica¹⁹ ou apenas avaliação de uma unidade dentária.²⁰ Apesar da maioria dos estudos terem encontrado medidas de associação ajustadas estatisticamente significantes,^{8,13-20} os exames parciais utilizados podem ter subestimado ou superestimado a magnitude e/ou a presença da periodontite, aumentando a chance de erros de classificação, e por conseguinte, associações espúrias.²¹⁻²³

Ademais, para o diagnóstico da condição periodontal, o exame clínico deve ser priorizado, uma vez que a presença de inflamação nos tecidos periodontais não pode ser avaliada por meio de radiografias.²⁴ Revisões sistemáticas encontradas sobre a temática sinalizam que os resultados dos estudos incluídos foram discrepantes, em razão principalmente das diferenças nos critérios diagnósticos para a periodontite e SM, do envolvimento de examinadores não calibrados, da falta de definição de controles, do controle inadequado de fatores de confusão e da presença de viés de seleção.²⁴⁻²⁵

Diante das limitações elencadas e da necessidade de melhor esclarecer esta relação, este artigo teve como objetivo avaliar a associação entre a periodontite e a SM, por meio de um modelo teórico-conceitual e uma abordagem hierarquizada de possíveis fatores que interferem nessa associação, e considerando critérios de diagnósticos robustos para ambos os agravos.

MÉTODO

Desenho e População do Estudo

Estudo de corte transversal foi realizado com indivíduos atendidos no Centro de Atendimento ao Diabético e Hipertenso (CADH) e na Policlínica João Durval Carneiro, na cidade de Feira de Santana, Bahia, que aceitaram participar desta investigação, de junho de 2013 a março de 2019.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil (Parecer nº 302.031). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Crítérios de elegibilidade

Participaram indivíduos adultos que se enquadraram nos seguintes critérios de inclusão: homens e mulheres com idade superior ou igual a 18 anos e; presença de pelo menos quatro dentes na boca, com exceção de terceiros molares.

Quanto aos critérios de exclusão os indivíduos não poderiam: ser gestante; ter diagnóstico de neoplasia ou HIV-AIDS autorreferidos; ter feito uso de antibióticos nos seis meses que precederem ao estudo; ter realizado tratamento periodontal nos seis meses prévios à pesquisa; que estivessem com infecções sistêmicas: infecção urinária, fúngica e infecção tecidual com resposta inflamatória; e impossibilidade de comunicação verbal.

Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho mínimo da amostra para o presente estudo foi realizado com o emprego de um poder de estudo de 80%, nível de confiança de 95% e razão de 1:1 entre exposição e não exposição, considerando a frequência de SM de 17,90% para o grupo não exposto e de 26,47 % para o grupo exposto.¹⁷ O número mínimo calculado de indivíduos para compor os grupos expostos (indivíduos com periodontite) e não expostos foi de 391 cada, totalizando 782 indivíduos.

Procedimentos de coleta de dados

Uma entrevista estruturada foi utilizada para obter dados socioeconômicos, demográficos, de estilo de vida, condições de saúde, cuidados com a saúde e atenção odontológica. Também foram obtidas as medidas de pressão arterial, circunferência abdominal, peso e altura.

Em seguida, eram solicitados exames laboratoriais: Triglicerídeos, HDL Colesterol, Glicemia de Jejum, que foram relevantes para o estudo da SM. Quando os participantes não compareciam ao laboratório para coleta do sangue, os resultados foram obtidos dos prontuários, caso os exames tivessem sido realizados no máximo três meses antes ou depois do exame periodontal.

Após a entrevista, a avaliação da condição bucal foi realizada por um cirurgião-dentista previamente treinado. Todos os dentes presentes foram examinados, usando sonda milimetrada do tipo Williams (HU-FRIEDY, EUA), e os seguintes dados registrados: profundidade de sondagem, recessão ou hiperplasia e nível de inserção clínica. As medidas foram realizadas em seis sítios por dente (mesio-vestibular, médio-vestibular, distobucal, disto-lingual, médio-lingual e mesio-lingual) de todos os dentes, exceto os terceiros molares.

A profundidade de sondagem foi registrada como distância da margem gengival à extensão mais apical de penetração da sonda.²⁶ A medida de recessão foi definida como a distância entre o margem gengival e junção cimento-esmalte.²⁷ O nível de inserção clínica foi definido através da somatória dos valores da profundidade de sondagem e medidas de recessão ou hiperplasia gengivais.²⁷

Diagnóstico da exposição – Periodontite

Para diagnóstico da periodontite, os indivíduos foram avaliados e classificados quanto a presença segundo o critério Page; Eke (2007)²¹ e Eke et al. (2012).²⁸ O indivíduo que apresentasse pelo menos um nível de gravidade foi classificado **com periodontite**: **Periodontite grave**, aquele que apresentou pelo menos 2 sítios interproximais com perda de inserção clínica maior ou igual a 6 mm, em dentes diferentes, e pelo menos 1 sítio interproximal com profundidade de sondagem de 5 mm; **Periodontite moderada**, os que apresentaram 2 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 **Periodontite leve** aqueles com 2 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 4 mm em dentes diferentes ou 1 sítio com profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm. Os indivíduos que não se enquadraram em nenhum dos critérios anteriormente descritos foram considerados **sem periodontite**

Diagnóstico do desfecho – Síndrome Metabólica

Foi realizado através do critério recomendado pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM, 2005), o do National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), considerando a atualização de 2005²⁹ e pelo critério da *International Diabetes Federation* (IDF) (2006).³⁰

Modelo Explicativo

O modelo explicativo abaixo considera as variáveis que foram coletadas para a análise hierarquizada. Foram incluídas a priori as variáveis tidas pela literatura como potenciais fatores de confusão. A hierarquização das variáveis foi fundamentada no modelo teórico de determinação social da saúde de Dahlgren e Whitehead (1991),³¹ que considera no centro do modelo as características individuais dos indivíduos. No primeiro nível encontram-se os fatores relacionados com os estilos de vida (com potencial para serem alterados por ações baseadas em informação). No nível mais distal estão representados os determinantes em nível macro (macrodeterminantes), relacionados com aspetos econômicos, ambientais e culturais da sociedade em geral. Estes possuem grande capacidade de influenciar os fatores dos níveis subjacentes³² (Figura 1). A manutenção das variáveis no modelo final foram definidas após análise estatística e avaliação teórica.

Procedimentos de análise de dados

A análise foi conduzida no SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) na versão 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e o STATA versão 15. Inicialmente, foi realizada a análise descritiva das variáveis de interesse (periodontite e SM) obtendo-se

as frequências simples e relativas para as variáveis categoriais e as medidas de tendência central e de dispersão para as contínuas. A análise bivariada foi realizada por meio do teste qui-quadrado de Pearson, com nível de significância 5%. A variável idade foi categorizada utilizando como ponto de corte a média da idade da amostra.

Medidas de associação entre a exposição e o desfecho foram obtidas de acordo com o critério de diagnóstico de periodontite (Page; Eke, 2007; Eke et al., 2012)^{21,28} e SM (NCEP-ATP III, 2001 e IDF, 2006).²⁹⁻³⁰ As Razões de Prevalência (RP) e seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%), ambas brutas e ajustadas, foram estimados com o emprego da regressão logística por meio da conversão de Zhang e Yu (1998).³³

A análise hierarquizada foi realizada após seleção das covariáveis por meio da análise bivariada quando se observou o nível de significância menor e igual a 20%. A colinearidade entre as covariáveis foi avaliada por meio da matriz de variância, empregando o coeficiente de correlação de Pearson. Além do critério estatístico para seleção das covariáveis na modelagem hierarquizada, a importância epidemiológica dessas covariáveis na associação em investigação também foi considerada.

Inicialmente, as covariáveis do nível hierárquico mais distal foram avaliadas no modelo - covariáveis socioeconômicas, sendo selecionadas aquelas covariáveis que apresentaram um valor de $p \leq 0,20$. Em seguida, as covariáveis do nível hierárquico intermediário foram testadas – covariáveis de estilo de vida e condição de saúde, sendo também selecionadas aquelas covariáveis que apresentaram um valor de $p \leq 0,20$. Por fim, as covariáveis do nível hierárquico proximal foram testadas – covariáveis demográficas e relacionadas a higiene bucal, sendo selecionadas para o modelo final aquelas que apresentarem um valor de $p \leq 0,05$.

No modelo final, todas as covariáveis selecionadas pela modelagem hierárquica, bem como aquelas incluídas ao modelo devido à importância epidemiológica na associação entre periodontite e SM compuseram o modelo ajustado final, sendo os valores das razões de prevalência ajustados por todas as variáveis presentes. Nessa fase final, o nível de significância considerado para confirmação da associação entre a exposição e o desfecho foi de 5%. O teste de Hosmer-Lemeshow foi empregado para avaliar a qualidade do modelo de análise utilizado, verificando a bondade do ajuste.

RESULTADOS

Um total de 1.193 participantes, 825 mulheres e 368 homens foram envolvidos no presente estudo. A média $\pm$ desvio padrão de idade de $52,80 \pm 14,61$ anos, mediana de 53 anos, com mínimo de 18 anos e máximo de 89 anos. A partir destes, 536 (44,93%) indivíduos foram diagnosticados com SM de acordo com o critério do NECP-ATP III, sendo 144 (26,87%) do sexo masculino e 392 (73,13%) do feminino. Para o critério IDF, foram diagnosticados 542 (45,43%) indivíduos, sendo 148 (27,31%) do sexo masculino e 394 (72,69%) do feminino.

A prevalência de periodontite foi encontrada em 83,99% da amostra. Do total de homens e mulheres, 86,15% e 83,03% respectivamente, foram diagnosticados com periodontite. A frequência da SM entre os expostos a periodontite foi de 48,00% e entre os não expostos de 28,80%, considerando o critério NECP-ATP III e de 48,10% e 31,41%, respectivamente, para o critério IDF.

A tabela 1 apresenta as características socioeconômico-demográficas e relacionadas com hábitos de vida e condição de saúde bucal dos grupos expostos e não expostos a periodontite. Foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para as covariáveis idade ($p < 0,01$), nível de escolaridade ($p < 0,01$), ocupação ($p = 0,03$) e hábito de fumar ($p < 0,01$).

Quanto às características relacionadas com as condições gerais de saúde dos grupos expostos e não expostos a periodontite apresentadas na tabela 2, foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de comparação para: diabetes ($p < 0,01$), hipertensão ($p < 0,01$), doença pulmonar ($p < 0,01$) e infecção sistêmica ($p < 0,01$).

Quando avaliado as mesmas covariáveis em relação a SM para os dois critérios (NCEP-ATP III e IDF) de diagnóstico proposto, observaram-se diferenças estatisticamente significantes para idade ($p < 0,01$; $p < 0,01$), sexo ($p < 0,01$; $p = 0,02$), ocupação ($p < 0,01$; $p < 0,01$), dieta ($p < 0,01$; $p < 0,01$), número de consultas com o cirurgião dentista ($p = 0,05$; $p = 0,02$), uso do fio dental ($p = 0,04$; $p < 0,01$), diabetes ($p < 0,01$; $p < 0,01$), hipertensão ($p < 0,01$; $p < 0,01$), doença hepática ($p < 0,01$; $p < 0,01$), doença cardiovascular ($p = 0,02$; $p < 0,01$) e história de acidente vascular cerebral ($p = 0,03$; $p = 0,03$) (Tabela 3 e 4).

Com relação à associação principal entre a periodontite e SM, de acordo com a medida de associação bruta, uma probabilidade de 1,67 vezes maior foi observada entre aqueles com diagnóstico de periodontite ter SM pelo critério NCEP-ATP III ($RP_{bruta} = 1,67$, IC 95%: [1,32-2,10], $p < 0,01$); e uma probabilidade de 1,53 vezes maior

entre aqueles com diagnóstico de periodontite ter SM pelo critério IDF ($RP_{bruta}=1,53$, IC 95%: [1,23-1,91], $p<0,01$).

Considerando a análise hierarquizada e com os devidos ajustes para covariáveis potencialmente confundidoras, a associação permaneceu em todos os níveis hierárquicos avaliados. No nível distal, as covariáveis nível de escolaridade, ocupação e densidade domiciliar foram selecionadas como confundidoras. A medida de associação estimou que a probabilidade dos indivíduos com periodontite terem SM pelo critério NCEP-ATP III foi 1,60 vezes maior que entre aqueles sem a periodontite ($RP_{ajustada}=1,60$, IC 95%: [1,31-1,90]). Para o critério IDF, essa probabilidade foi 1,47 vezes maior: $RP_{ajustada}=1,47$, IC 95%: [1,21-1,74] – (Tabela 5). Para o nível hierárquico intermediário, foram incorporadas às covariáveis do modelo anterior: hábito de fumar, dieta, doença hepática, infecção sistêmica e doença cardiovascular. Neste modelo ajustado, a prevalência de SM no grupo com periodontite foi 1,59 vezes maior em comparação àqueles sem a referida doença bucal: $RP_{ajustada}=1,59$, IC 95%: [1,27-1,93], para o critério NCEP-ATP III. Para o critério IDF, essa prevalência foi 1,44 vezes maior: $RP_{ajustada}=1,44$, IC 95%: [1,16-1,73]. No modelo final, com a seleção das covariáveis sexo, idade e uso de fio dental, sendo incorporadas a modelagem anterior, a ocorrência de SM naqueles com periodontite foi de 1,55 vezes maior que naqueles sem periodontite: $RP_{ajustada}=1,55$, IC 95%: [1,21-1,89], para o critério NCEP-ATP III. Para o critério IDF, essa ocorrência foi 1,41 vezes maior: $RP_{ajustada}=1,41$, IC 95%: [1,16-1,12].

Acrescenta-se que as covariáveis nível de escolaridade, ocupação, hábito de fumar, dieta e doença hepática foram acrescentadas das variáveis proximais no ajuste do modelo final para o critério NCEP-ATP III; e as covariáveis ocupação, dieta, doença hepática e doença cardiovascular para o critério IDF, por apresentaram $p \leq 0,20$. As outras variáveis também foram incluídas no modelo final de ambos os critérios, devido à importância epidemiológica na associação principal (Figura 2).

O valor de P obtido pelo teste estatístico de Hosmer-Lemeshow variou de 0,13 a 0,68, indicando a boa qualidade dos modelos de regressão empregados.

DISCUSSÃO

Os achados principais revelaram a existência de associação entre periodontite e SM, estatisticamente significativa em todos os níveis hierárquicos, independente do

critério de diagnóstico utilizado para o desfecho. Os resultados corroboram a maioria dos estudos de corte transversal prévios sobre o tema,^{13-15,17,19-20,34-35} sendo contrários a somente dois estudos que não encontraram associação estatisticamente significativa.^{8,36}

Apesar de a literatura revelar associação positiva entre os agravos investigados, apenas quatro estudos dos que encontraram associação estatisticamente significativa,^{13,17,34-35} utilizaram o critério de diagnóstico da periodontite endossado pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) e pela *American Academy of Periodontology* (AAP) dos Estados Unidos da América.^{21,28} Estes encontraram apenas associação estatisticamente significativa para a periodontite grave, e somente dois estudos fizeram exame clínico periodontal completo.³⁴⁻³⁵ O exame de todos os dentes e a sondagem em seis sítios por dente aumenta o potencial do critério de diagnóstico em capturar os indivíduos com a doença.²⁸

A alta prevalência da periodontite encontrada na amostra pode ser justificada tanto pela idade dos participantes do estudo, quanto pelo critério de diagnóstico utilizado. A prevalência da periodontite tende a aumentar com a idade, acentuando-se entre a terceira e quarta décadas de vida, decorrente principalmente da exposição acumulada da doença e pela senescência imunológica.³⁷⁻³⁸ Em relação ao critério de diagnóstico, embora seja um critério proposto pelo CDC/AAP, este não considera o sangramento à sondagem, que é um marcador de inflamação, o que forneceria informações adicionais sobre estado atual da periodontite,²⁸ e portanto, tenderia a reduzir a prevalência da doença.

No nível hierárquico proximal da associação entre periodontite e SM, além da idade, o sexo se destaca como uma variável que está relacionada com a exposição e com o desfecho em questão. Existem aspectos fundamentais da homeostase metabólica que são regulados diferentemente entre os sexos e que podem influenciar o risco de diabetes e obesidade, ambos fatores de risco da periodontite,³⁹ e que compõem o diagnóstico da SM.²⁹

Um fator de risco importante para a periodontite é ser do sexo masculino. Acredita-se que fatores hormonais e a exposição diferencial a fatores de risco modificáveis, inclusive hábitos de higiene bucal deficientes, justificam a variação observada na suscetibilidade à periodontite, com os homens apresentando mais risco do que as mulheres.³⁹⁻⁴¹ Da mesma maneira, existe heterogeneidade significativa entre homens e mulheres que desenvolvem a SM, geralmente relacionada à regulação hormonal da distribuição de gordura corporal e anormalidades metabólicas associadas.⁴²

Por exemplo, durante a menopausa, o risco de SM em mulheres pode ser mais elevado nessa fase da vida.^{36,43}

A plausibilidade biológica da associação entre periodontite e SM está principalmente vinculada à via inflamatória. A periodontite está diretamente relacionada com a resposta do hospedeiro aos patógenos periodontais, que favorecem a liberação de mediadores como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF), que são indutores de proteínas de fase aguda tais como a proteína C-reativa (PCR). Sabe-se que tais mediadores podem influenciar a sinalização de insulina intracelular e, desse modo, elevaria os níveis glicêmicos.⁴⁴⁻⁴⁵

Ainda em decorrência da periodontite, o recrutamento de células de defesa, especificamente macrófagos que secretam TNF e IL-1 β podem levar a alterações no metabolismo de lipídios e com isto contribuir para o estabelecimento da dislipidemia.⁴⁶⁻⁴⁹ A periodontite, também tem sido associada a disfunção endotelial,⁵⁰⁻⁵¹ à rigidez de grandes artérias⁵² e à aterosclerose⁵³. Esses fatores podem sustentar a hipótese de relação entre periodontite e hipertensão arterial⁵³.

Ao lado da explicação biológica, considera-se os componentes sócio-político-ambiental e de estilo de vida que também podem contribuir com a associação estudada. A SM tem sido associada a fatores como baixo nível de escolaridade e hábitos relacionados à saúde, a exemplo de padrões dietéticos não saudáveis e tabagismo.⁵⁴⁻⁵⁶

A periodontite também tem a influência dos fatores supracitados. Indivíduos com condição socioeconômica mais inferior, representada neste estudo pelo nível de escolaridade, ocupação e densidade domiciliar, têm as maiores prevalências de periodontite em comparação com aqueles em posições mais favorecidas.⁵⁷⁻⁵⁸ Além disso, hábito de fumar, dieta,⁵⁹⁻⁶⁰ e a presença de doenças sistêmicas também representam fatores de risco relevantes para a periodontite.⁶¹

Evidências também sugerem que a periodontite está associada a um aumento significativo do risco de doença cardiovascular aterosclerótica. da mesma forma que a SM tem elevado o risco de doenças cardiovasculares.⁶²⁻⁶⁴ Além disso, em indivíduos com SM, a gordura corporal elevada na região abdominal é fator preditor independente para o acúmulo de gordura no hepatócito e, portanto, determinante na patogênese da doença hepática gordurosa não-alcoólica.⁶⁵ Do mesmo modo, sabe-se que em indivíduos com periodontite têm maior risco de desenvolverem doença hepática, provavelmente devido ao seu perfil hiperinflamatório.⁶⁶

Diante destas questões, esta investigação adiciona à temática da associação entre a periodontite e SM, o emprego da análise hierarquizada para avaliação confirmatória, semelhante a estudo prévio.⁶⁷ Desse modo, essa análise permitiu a avaliação da existência de associação entre a exposição e o desfecho, selecionando em etapas as covariáveis de natureza semelhante, em função da influência dessas nas variáveis principais, constituindo os três níveis hierárquicos, tornando a medida de associação mais precisa.⁶⁸⁻⁶⁹ Além disso, as covariáveis incluídas na modelagem foram selecionadas tanto com base em associações estatísticas, quanto no modelo teórico-conceitual adotado.

Dos estudos epidemiológicos prévios sobre a temática,^{8,12-17,19-20-34-36} apenas um não realizou ajuste para possíveis variáveis confundidoras ou modificadoras de efeito.¹⁸ No entanto, as medidas de associação ajustadas, foram obtidas a partir de regressão logística convencional, em que todas as covariáveis foram consideradas com o mesmo grau de influência sobre as variáveis principais, isto é, em um único nível.

Entre as limitações do presente estudo podemos citar a possível existência de outros fatores que poderiam estar associados com a exposição e desfecho, em decorrência da multifatoriedade dos agravos. A não-utilização de um critério de diagnóstico para a periodontite com maior especificidade, atribuída à combinação de três descritores clínicos: profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e sangramento à sondagem. Por fim, o desenho de estudo de corte transversal, que impossibilita conclusões causais entre exposição e desfecho, por não garantir a temporalidade dos eventos.

Nada obstante, essas limitações não suprimem a importância desta pesquisa para a saúde coletiva, na medida em que estudos epidemiológicos com rigor metodológico geram conhecimentos e informações que podem ser utilizados na formulação das políticas de promoção, prevenção e controle dos problemas de saúde. Nesse sentido, sugere-se que a periodontite seja entendida como um fator que pode contribuir na ocorrência/exacerbação da SM, e que, portanto, a adição de consultas odontológicas aquelas de saúde geral de rotina podem contribuir na prevenção e controle da SM.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). À Fundação de Amparo à Pesquisa da Bahia (FAPESB) pelo apoio financeiro

disponibilizado. À Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil, e especialmente ao Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPPIIM). Os autores declaram não haver conflitos de interesse em relação ao estudo.

REFERÊNCIAS

1. Genco RJ, Taubman MA. Secretory gamma-A antibodies induced by local immunization. *Nature* 1969;221:679-681.
2. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996;67(Suppl 10S):1085-1093.
3. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci* 2017;11(2):72-80.
4. Shimpi N, McRoy S, Zhao H, Wu M, Acharya A. Development of a periodontitis risk assessment model for primary care providers in an interdisciplinary setting. *Technol Health Care* 2019.
5. Demmer RT, Squillaro A, Papapanou PN, et al. Infecção periodontal, inflamação sistêmica e resistência à insulina: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição Contínua (NHANES) 1999-2004. *Diabetes Care* 2012;35(11):2235-2242.
6. Zhao MJ, Qiao YX, Wu L, Huang Q, Li BH, Zeng XT. Periodontal Disease Is Associated With Increased Risk of Hypertension: A Cross-Sectional Study. *Front Physiol* 2019;10:1-8.
7. Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, et al. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Periodontol* 2002;73:494-500.
8. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, et al. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol* 2010;81:512-519.
9. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(4):364-373, 2016.
10. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes. Rev* 2015;16(1):1-12.
11. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol. Res. Pract* 2014;2014:1-21.
12. Borges PKO, Gimeno SGA, Tomita NE, Ferreira SR. Prevalência e características associadas à síndrome metabólica em nipo-brasileiros com e sem doença periodontal. *Cad. Saúde Pública* 2007;23(3):657-668.
13. D'Aiuto F, Sabbah W, Donos GNN, Hingorani AD, Deanfield J, Tsakos G. Association of the Metabolic Syndrome with Severe Periodontitis in a Large U.S. Population-Based Survey, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(10):3989-3994.

14. Morita T, Ogawa Y, Takada K, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, Maeno M. Association Between Periodontal Disease and Metabolic Syndrome. *Journal of Public Health Dentistry* 2009;69:248-253.
15. Fukui N, Shimazaki Y, Shinagawa T, Yamashita Y. Periodontal Status and Metabolic Syndrome in Middle-Aged Japanese. *J Periodontol* 2012;83:1363-1371.
16. Han D, Lim S, Paek D, Kim H. Periodontitis could be related factors on metabolic syndrome among Koreans: a case–control study. *J Clin Periodontol* 2012;39:30-37.
17. Kim OS, Shin Mh, Kweon SS et al. The severity of periodontitis and metabolic syndrome in Korean population: The Dong-gu study. *J Periodont Res.*2018;53:362–368.
18. Sakurai S, Yamada S, Karasawa I, Sakurai A, Kurita HA. Longitudinal study on the relationship between dental health and metabolic syndrome in Japan. *J Periodontol* 2019.
19. Nesbitt MJ, Reynolds MA, Shiao H, Choe K, Simonsick EM, Ferrucci L. Association of periodontitis and metabolic syndrome in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Clin Exp Res* 2010;22(3):238–242.
20. Tu Y-K, D'Aiuto F, Lin H-J, Chen Y-W, Chien K-L. Relationship between metabolic syndrome and diagnoses of periodontal diseases among participants in a large Taiwanese cohort. *J Clin Periodontol* 2013;40:994–1000.
21. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 2007;78(7):1387–1399.
22. Tran DT, Gay I, Du XL, et al. Assessment of partial-mouth periodontal examination protocols for periodontitis surveillance. *J Clin Periodontol* 2014;41(9):846-852.
23. Chu Y, Ouyang X. Accuracy of partial-mouth examination protocols for extent and severity estimates of periodontitis: a study in a Chinese population with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2015;86(3):406-417.
24. Daut LD, Musskopf ML, Mendez M, et al. Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Braz. oral res* 2018; 32:e35.
25. Nibali L, Tatarakis N, Needleman I, Tu Y-K, D'Aiuto F, Rizzo M, Donos N. Association Between Metabolic Syndrome and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98(3):913–920.
26. Pihlstrom B, Ortiz-Campos C, Mchugh RB. A randomized four-year study of periodontal therapy. *J Periodontol* 1981;52:227-242.
27. Ramfjord SP. Indice for prevalence and indice of periodontal disease. *J Periodontol* 1959;30:51-59.
28. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population -based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 2012;83(12):1449-54.
29. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome and American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.

30. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf.
31. Dahlgren G, Whitehead M. *Policies and Strategies to Promote Social Equity in Health Stockholm*. Institute for Future Studies, 1991.
32. Carrapato P, Correia P, Garcia B. Determinante da saúde no Brasil: a procura da equidade na saúde. *Saúde soc* 2017;26(3):676-689.
33. Zhang J, Yu, K. What's the Relative Risk. *JAMA* 1998; 280:1690-1691.
34. Gomes-Filho IS, Mercês MC, Passos-Soares JS et al. Severity of Periodontitis and Metabolic Syndrome: Is There an Association? *J Periodontol* 2016;87(4):357-366.
35. Pham TAV. The association between periodontal disease severity and metabolic syndrome in Vietnamese patients. *Int J Dent Hygiene* 2018;16:484– 491.
36. Lamonte MJ, Williams AM, Genco RJ. Association Between Metabolic Syndrome and Periodontal Disease Measures in Postmenopausal Women: The Buffalo OsteoPerio Study. *J Periodontol* 2014;85:1489-1501.
37. Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990 -2010: A systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research* 2014;93(11):1045-1053.
38. Nilsson H, Berglund JS, Renvert S. Longitudinal evaluation of periodontitis and tooth loss among older adults. *J Clin Periodontol* 2019; 00: 1– 9.
39. Meisel P, Eremenko M, Holtfreter B, Völzke H, Kocher T. The Sex paradox in the interplay between periodontitis, obesity, and serum C-reactive protein. Data from a general population. *J Periodontol* 2019;1-9.
40. Grover V, Jain A, Kapoor A, Malhotra R, Chahal GS. The gender bender effect in periodontal immune response. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2016;16: 12-20.
41. Canção J, Zhao H, Pan C, C Li, Liu J, Pan Y. Fatores de risco de periodontite crônica na resposta de cura: uma análise de modelagem multinível. *BMC Med Inform Decis Mak* 2017;17(1):135.
42. Pradhan AD. Sex Differences in the Metabolic Syndrome: Implications for Cardiovascular Health in Women. *Clinical Chemistry* 2014;60(1):44–52.
43. Mumusoglu S, Yildiz BO. Metabolic Syndrome During Menopause. *Current Vascular Pharmacology* 2018;16:1.
44. Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:23-27.
45. Felipe ME, Chomyszyn-Gajewska M, Fischer R. The effect of periodontal treatment in patients with diabetes mellitus type 2. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto* 2013;12(1):1:12.
46. Cutler CW, Shinedling Ea, Nunn M, et al. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol* 1999;70:1429-1434.
47. Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relation- ships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol* 2000;71: 1375-1384.

48. Losche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000;27:537-541.
49. Katz J, Flugelman My, Goldberg A, Heft M. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Periodontol* 2002;73:494-500.
50. Li X, Tse HF, Jin LJ. Novel endothelial biomarkers: implications for periodontal disease and CVD. *J Dent Res* 2011;90:1062-1069.
51. Li X, Tse HF, Yiu KH, Li LS, Jin L. Effect of periodontal treatment on circulating CD34(+) cells and peripheral vascular endothelial function: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2011;38:148-156.
52. Gurav AN. The association of periodontitis and metabolic syndrome. *Dent Res J* 2014;11(1):1–10.
53. Paizan ML, Martin JFV. Associação entre doença periodontal, doença cardiovascular e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2009;16(3):183-185.
54. Leitão MPCL, Martins IS. Prevalência e fatores associados à síndrome metabólica em usuários de Unidades Básicas de Saúde em São Paulo – SP. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2012;58(1):60-69.
55. Silva CS, Matos BM, Almeida HBO, et al. Estilo de vida e condição metabólica de mulheres diabéticas e/ou hipertensas de uma região urbana. *Rev. Saúde Col. UEFS* 2017;7(2):65-72, 2017.
56. Vieira EC, Peixoto MRG, Silveira EA. Prevalência e fatores associados à Síndrome Metabólica em idosos usuários do Sistema Único de Saúde. *Rev. Bras. Epidemiol* 2014;17(4):805-817.
57. Mannem S, Chava VK. The effect of stress on periodontitis: A clinicobiochemical study. *J Indian Soc Periodontol* 2012;6:365–369.
58. Ng SKS, Leung WK. A community study on the relationship between stress, coping, affective dispositions and periodontal attachment loss. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006; 34:252-266.
59. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress, and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol* 1999;70:711-723.
60. Skoczek-Rubińska A, Bajerska J, Menclewicz K. Effects of fruit and vegetables intake in periodontal diseases: A systematic review. *Dent Med Probl* 2018;55(4):431–439.
61. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Periodontol* 2013;84(4):S8–S19.
62. Junqueira CLC, Costa GM, Magalhães MEC. Síndrome Metabólica: o risco cardiovascular é maior que o risco dos seus componentes isoladamente? *Rev. bras. cardiol* 2011;24:308-315.
63. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125: 2520–2544.

64. Tonetti MS, Van Dyke TE, working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013; 84:S24–S29.
65. Stranges S, Dorn JM, Muti P et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology* 2004;39:754-763.
66. Helenius-Hietala J, Suominen AL, RUOKONEN H, et al. Periodontitis is associated with incident chronic liver disease - a population-based cohort study. *Liver International* 2018; 39(3):583-591.
67. Neves PAR, Castro MC, Oliveira CVR et al. Effect of Vitamin A status during pregnancy on maternal anemia and newborn birth weight: results from a cohort study in the Western Brazilian Amazon. *European Journal of Nutrition* 2018;1-12.
68. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *International Journal of Epidemiology* 1997;26(1):224–227.
69. Chung H, Beretvas SN. The impact of ignoring multiple membership datastructures in multilevel models. *Br J Math Stat Psychol* 2012;65(2):185–200.

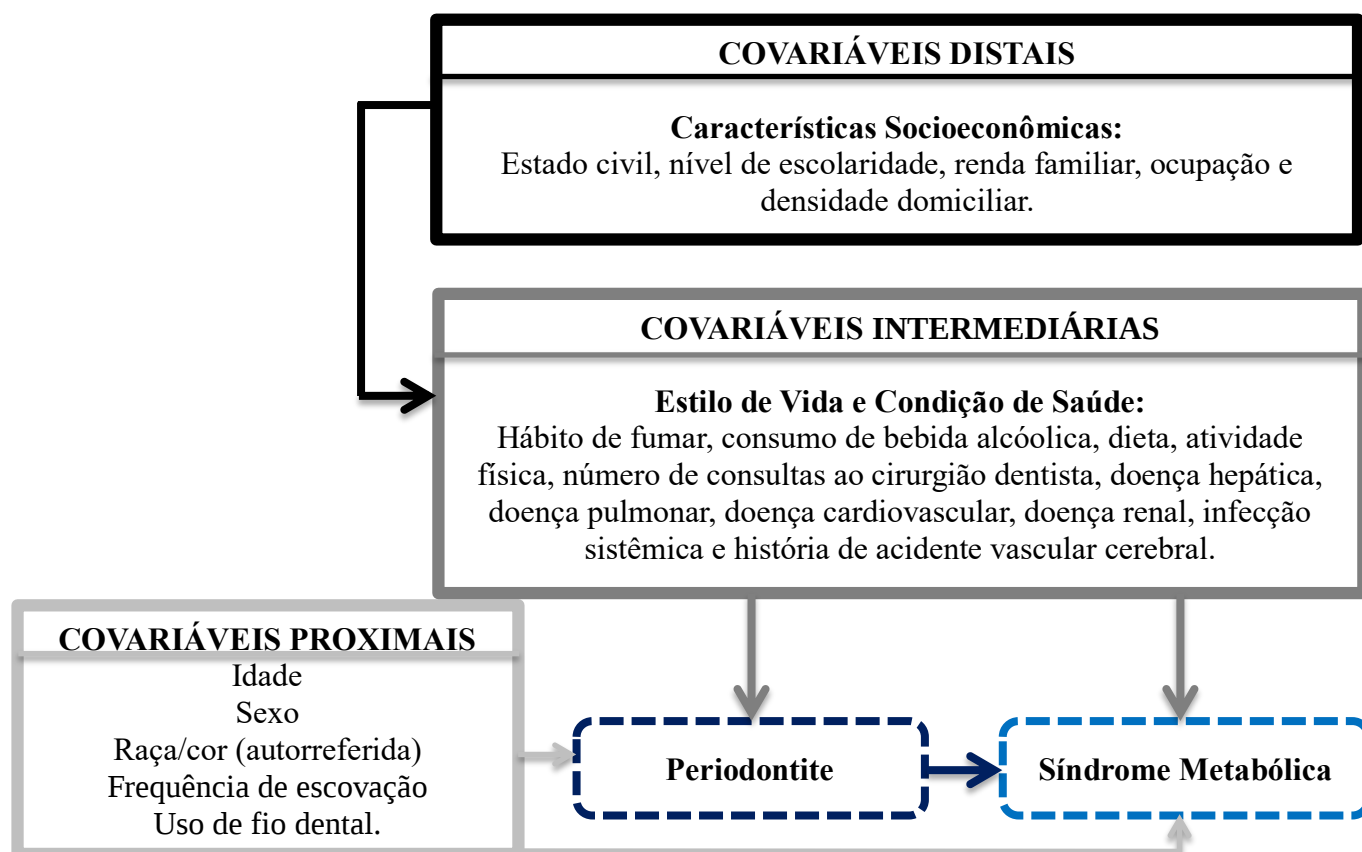


Figura 1: Modelo explicativo da associação da periodontite com a SM.

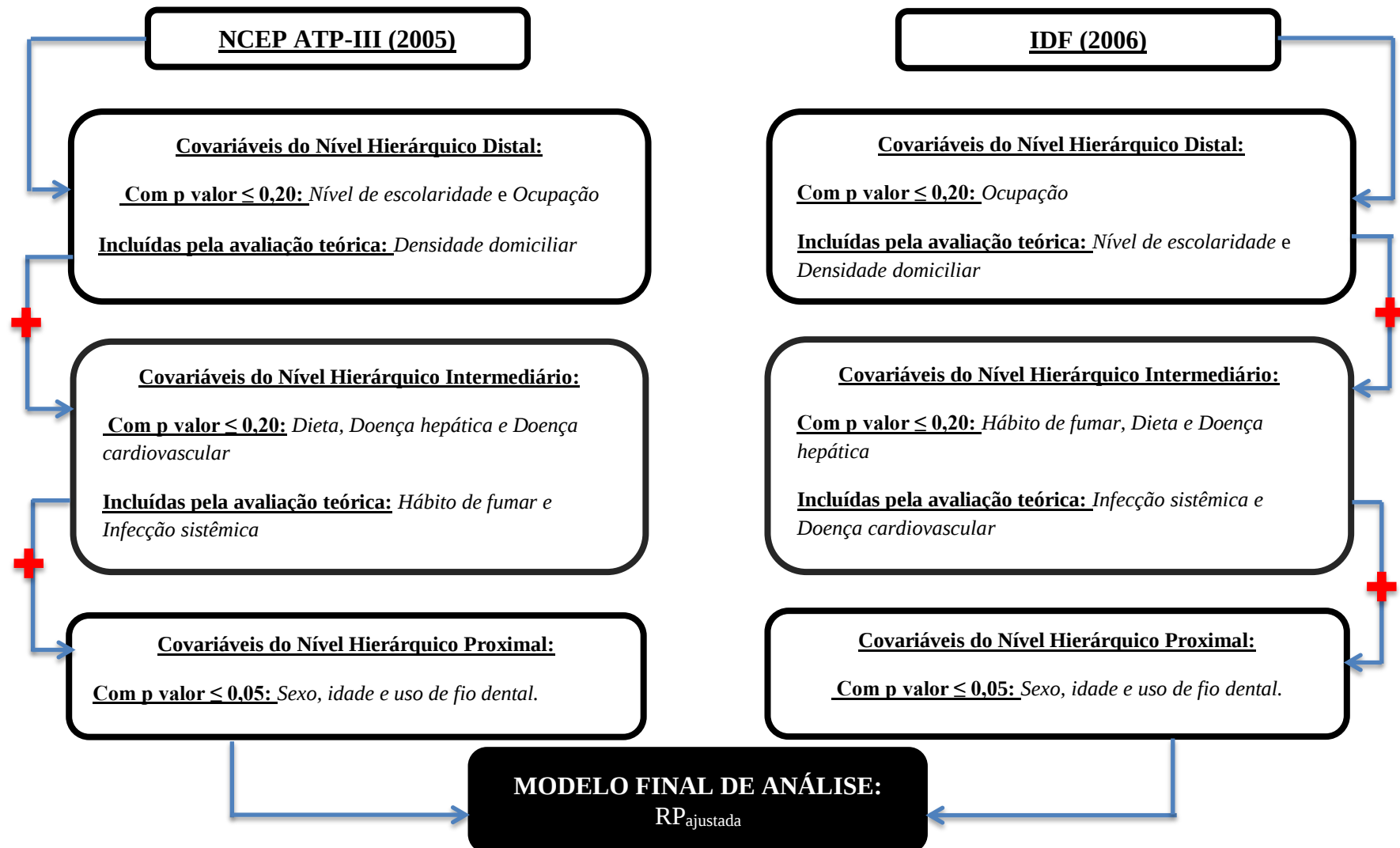


Figura 2: Fluxograma da análise hierarquizada.

Tabela 1: Número (N) e percentual (%) das características socioeconômico-demográficas, hábitos de vida e condição de saúde bucal do grupo exposto e não exposto a periodontite. Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2019

Características	Periodontite				
	Grupo Exposto N = 1002		Grupo Não Exposto N = 191		p*
Idade (em anos)**	N	%	N	%	
≤ 53	463	77,42	135	22,58	<0,01
>53	538	90,57	56	9,43	
Sexo					
Feminino	685	83,03	140	16,97	0,17
Masculino	317	86,14	51	13,86	
Raça/ cor da pele**					
Branco/Amarelo	160	86,96	24	13,04	0,24
Negro/Pardo/Outro	834	83,48	165	16,52	
Estado Civil**					
Casado/outra união	533	84,47	98	15,53	0,62
Solteiro/ Divorciado/Viúvo	468	83,42	93	16,58	
Nível de Escolaridade (em anos)**					
>4 anos	633	81,36	145	18,64	<0,01
≤ 4 anos	365	89,46	43	10,54	
Renda familiar¹**					
≥ 1 salário mínimo	766	84,64	139	15,36	0,30
<1 salário mínimo	214	81,99	47	18,01	
Ocupação**					
Empregado	342	81,24	79	18,76	0,03
Desempregado/Aposentado	642	85,94	105	14,06	
Densidade Domiciliar (número de pessoas por domicílio)**					
≤ 3 pessoas	590	84,29	110	15,71	0,72
>3 pessoas	400	83,51	79	16,49	
Hábito de fumar**					
Sim (Fumante ou ex-fumante)	356	90,13	39	9,87	<0,01
Não	645	80,93	152	19,07	
Consumo de bebida alcoólica**					
Sim (Consome ou já consumiu)	405	81,82	90	18,18	0,09
Não	576	85,46	98	14,54	
Prática de atividade física**					
Sim	324	82,44	69	17,56	0,32
Não	675	84,69	122	15,31	
Dieta**					
Sim	508	85,96	83	14,04	0,07
Não	423	81,98	93	18,02	
Número de consultas com Cirurgião-Dentista ao ano**					
Nenhuma	465	84,85	83	15,15	0,55
≥ 1 consulta	535	83,59	105	16,41	

Frequência de Escovação**					
<i>< 3x/dia</i>	534	84,36	99	15,64	0,48
<i>≥ 3x/dia</i>	434	82,82	90	17,18	
Uso de Fio Dental**					
<i>Sim</i>	445	82,41	95	17,59	0,16
<i>Não</i>	554	85,36	95	14,64	

* Nível de significância estatística: $p \leq 0,05$;

¹Valor do salário mínimo R\$ 678,00 a 998,00 no período da coleta de dados;

** Informações perdidas ou não declaradas.

Tabela 2: Número (N) e percentual (%) das características relacionadas com as condições gerais de saúde do grupo exposto e não exposto a periodontite. Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2019

Características	Periodontite				
	Grupo Exposto N =1002		Grupo Não Exposto N = 191		p*
Diabetes	N	%	N	%	
<i>Sim</i>	545	87,76	76	12,24	<0,01
<i>Não</i>	457	79,90	115	20,10	
Hipertensão**					
<i>Sim</i>	549	88,83	69	11,17	<0,01
<i>Não</i>	452	78,75	122	21,25	
Doença Hepática**					
<i>Sim</i>	48	80,00	12	20,00	0,389
<i>Não</i>	953	84,19	179	15,81	
Doença Pulmonar**					
<i>Sim</i>	13	59,09	9	40,91	<0,01
<i>Não</i>	979	84,40	181	15,60	
Doença Cardiovascular					
<i>Sim</i>	117	86,67	18	13,33	0,368
<i>Não</i>	885	83,65	173	16,35	
Doença Renal**					
<i>Sim</i>	67	87,01	10	12,99	0,449
<i>Não</i>	932	83,74	181	16,26	
Infecção Sistêmica**					
<i>Sim</i>	25	67,57	12	32,43	<0,01
<i>Não</i>	963	84,85	172	15,15	
História de Acidente Vascular Cerebral**					
<i>Sim</i>	37	77,08	11	22,92	0,183
<i>Não</i>	960	84,28	179	15,72	

* Nível de significância estatística: $p \leq 0,05$;

** Informações perdidas ou não declaradas.

Tabela 3: Número (N) e percentual (%) das características socioeconômico-demográficas, hábitos de vida e condição de saúde bucal de acordo com a presença ou não de síndrome metabólica. Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2019

Características	NCEP-ATP III					IDF				
	SIM N = 536		NÃO N = 657		p*	SIM N = 542		NÃO N = 651		p*
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Idade (em anos)**										
≤ 53	202	33,78	396	66,22	<0,01	216	36,12	382	63,88	<0,01
>53	334	56,23	260	47,77		326	54,88	268	45,12	
Sexo										
Feminino	392	47,52	433	52,48	<0,01	394	47,76	431	52,24	0,02
Masculino	144	39,13	224	60,87		148	40,22	220	59,78	
Raça/ cor da pele**										
Branco/Amarelo	98	53,26	86	46,74	0,02	90	48,91	94	51,09	0,30
Negro/Pardo/Outro	438	43,84	561	56,16		451	45,15	548	54,85	
Estado Civil**										
Casado/outra união	265	42,00	366	58,00	0,03	286	45,32	345	54,68	0,91
Solteiro/ Divorciado/Viúvo	271	48,31	290	51,69		256	45,63	305	54,37	
Nível de Escolaridade (em anos) **										
>4 anos	323	41,52	455	58,48	<0,01	340	43,70	438	56,30	0,07
≤ 4 anos	2012	51,96	196	48,04		201	49,26	207	50,74	
Renda familiar^{1**}										
≥ 1 salário mínimo	411	45,41	494	54,59	0,70	430	47,51	475	52,49	0,01
<1 salário mínimo	115	44,06	146	55,94		101	38,70	160	61,30	
Ocupação**										
Empregado	152	36,10	269	63,90	<0,01	158	37,53	263	62,47	<0,01
Desempregado/Aposentado	377	50,47	370	49,53		377	50,47	370	49,53	
Densidade Domiciliar (número de pessoas por domicílio)**										
≤ 3 pessoas	322	46,00	378	54,00	0,51	327	46,71	373	53,29	0,37
>3 pessoas	211	44,05	268	55,95		211	44,05	268	55,95	

Hábito de fumar**										
<i>Sim (Fumante ou ex-fumante)</i>	203	51,39	192	48,61	<0,01	195	49,37	200	50,63	0,06
<i>Não</i>	333	41,78	464	58,22		346	43,54	450	56,46	
Consumo de bebida alcoólica**										
<i>Sim (Consome ou já consumiu)</i>	226	45,66	269	54,34	0,66	230	46,46	265	53,54	0,61
<i>Não</i>	299	44,36	375	55,64		303	44,96	371	55,04	
Prática de atividade física**										
<i>Sim</i>	176	44,78	217	55,22	0,96	181	46,06	212	53,94	0,74
<i>Não</i>	358	44,92	439	55,08		359	45,04	438	54,96	
Dieta**										
<i>Sim</i>	295	49,92	296	50,08	<0,01	302	51,10	289	48,90	<0,01
<i>Não</i>	200	38,76	316	61,24		196	37,98	320	62,02	
Número de consultas com Cirurgião-Dentista ao ano**										
<i>Nenhuma</i>	264	48,18	284	51,82	0,05	270	49,27	278	50,73	0,02
<i>≥ 1 consulta</i>	272	42,50	368	57,50		272	42,50	368	57,50	
Frequência de Escovação**										
<i>< 3x/dia</i>	281	44,39	352	55,61	0,83	271	42,81	362	57,19	0,06
<i>≥ 3x/dia</i>	236	45,04	288	54,96		253	48,28	271	51,72	
Uso de Fio Dental**										
<i>Sim</i>	225	41,67	315	58,33	0,04	222	41,11	318	58,89	<0,01
<i>Não</i>	309	47,61	340	52,39		317	48,84	332	51,16	

* Nível de significância estatística: $p \leq 0,05$;

¹Valor do salário mínimo R\$ 678,00 a 998,00 no período da coleta de dados;

** Informações perdidas ou não declaradas.

Tabela 4: Número (N) e percentual (%) das características relacionadas com as condições gerais de saúde de acordo com a presença ou não de síndrome metabólica. Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2019

Características	NCEP-ATP III					IDF				
	SIM N = 536		NÃO N = 657		p*	SIM N = 540		NÃO N = 653		p*
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Diabetes										
<i>Sim</i>	369	59,42	252	40,58	<0,01	358	57,65	263	42,35	<0,01
<i>Não</i>	167	29,20	405	70,80		184	32,17	388	67,83	
Hipertensão**										
<i>Sim</i>	374	60,52	244	39,48	<0,01	377	61,00	241	39,00	<0,01
<i>Não</i>	162	28,22	412	71,78		165	28,75	409	71,25	
Doença Hepática**										
<i>Sim</i>	37	61,67	23	38,33	<0,01	40	66,67	20	33,33	<0,01
<i>Não</i>	499	44,08	633	55,92		502	44,35	630	55,65	
Doença Pulmonar**										
<i>Sim</i>	11	50,00	11	50,00	0,62	11	50,00	11	50,00	0,64
<i>Não</i>	518	44,66	642	55,34		522	45,00	638	55,00	
Doença Cardiovascular										
<i>Sim</i>	73	54,07	62	45,93	0,02	83	61,48	52	38,52	<0,01
<i>Não</i>	463	43,76	595	56,24		459	43,38	599	56,62	
Doença Renal**										
<i>Sim</i>	39	50,65	38	49,35	0,29	45	58,44	32	41,56	0,02
<i>Não</i>	495	44,47	618	55,53		495	44,47	618	55,53	
Infecção Sistêmica**										
<i>Sim</i>	21	56,76	16	43,24	0,11	21	56,76	16	43,24	0,16
<i>Não</i>	503	44,32	632	55,68		511	45,02	624	54,98	
História de Acidente Vascular Cerebral**										
<i>Sim</i>	29	60,42	19	39,58	0,03	29	60,42	19	39,58	0,03
<i>Não</i>	503	44,16	636	55,84		511	44,86	628	55,14	

* Nível de significância estatística: $p \leq 0,05$;

** Informações perdidas ou não declaradas.

Tabela 5: Análise hierarquizada da associação entre periodontite e síndrome metabólica, segundo NCEP-ATP III e IDF. Feira de Santana, BA. 2019

COVARIÁVEIS	NCEP-ATP III			IDF		
	RP (IC 95%)	p*	Qualidade do Modelo†	RP (IC 95%)	p*	Qualidade do Modelo†
NÍVEL HIERÁRQUICO DISTAL	1,60 (1,31-1,90)**	<0,01	0,68	1,47 (1,21-1,74) **	<0,01	0,32
<i>Nível de escolaridade: ≤ 4 anos</i>	1,20 (1,01-1,40)	0,04		1,05 (0,88-1,23)	0,57	
<i>Densidade domiciliar: > 3 pessoas no domicílio</i>	0,96 (0,80-1,14)	0,64		0,95 (0,80-1,11)	0,51	
<i>Ocupação: desempregado/aposentado</i>	1,42 (1,21 -1,64)	<0,01		1,34 (1,15-1,53)	<0,01	
NÍVEL HIERÁRQUICO INTERMEDIÁRIO	1,59 (1,27-1,93) **	<0,01	0,13	1,44 (1,16-1,73) **	<0,01	0,33
<i>Hábito de fumar: sim</i>	1,24 (1,03-1,46)	0,02		1,09 (0,91-1,28)	0,37	
<i>Dieta: não</i>	0,75 (0,61-0,91)	<0,01		0,73 (0,60-0,88)	<0,01	
<i>Doença hepática: sim</i>	0,57 (0,40-1,01)	0,06		0,63 (0,38-0,97)	0,04	
<i>Infecção sistêmica: sim</i>	0,89 (0,49-1,47)	0,68		0,99(0,57-1,54)	0,97	
<i>Doença cardiovascular: sim</i>	0,90 (0,66-1,19)	0,46		0,69 (0,50-0,93)	0,01	
NÍVEL HIERÁRQUICO PROXIMAL	1,55 (1,21-1,89) **	<0,01	0,13	1,41 (1,12-1,71) **	<0,01	0,19
<i>Sexo: masculino</i>	1,29 (1,07- 1,54)	0,01		1,28 (1,07 - 1,50)	<0,01	
<i>Idade: > 53 anos</i>	1,52 (1,28-1,77)	<0,01		1,39 (1,18-1,62)	<0,01	
<i>Uso de fio dental: sim</i>	1,15 (0,95-1,37)	0,14		1,27 (1,07-1,47)	<0,01	

† Hosmer-Lemeshow para avaliação da bondade do ajuste para modelo final; RP: Razão de prevalência; p* = valor de p: nível de significância ≤ 0,05;

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

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese buscou compreender a associação entre periodontite e SM por meio de uma revisão sistemática sobre a influência do tratamento periodontal na SM, e pela realização de um estudo observacional norteado por um modelo teórico-conceitual de identificação de fatores suspeitos de influenciar a relação entre os eventos investigados. A revisão sistemática, apesar de ter se limitado a poucos estudos selecionados, sinalizou que a terapia periodontal pode contribuir no melhor controle dos componentes da SM, sendo ainda necessário o investimento em pesquisas de intervenção para melhor esclarecer o efeito potencial do tratamento periodontal para este grupo de indivíduos.

A revisão sistemática contou com uma equipe treinada e com critérios de busca que abrangeram o máximo de artigos possíveis, a fim de responder à pergunta de investigação. Utilizar o método sistemático de busca tem como finalidade minimizar erros e apresentar resultados confiáveis, para guiar a tomada de decisões. Infelizmente, em um dos artigos incluídos, os resultados encontrados após a realização do tratamento periodontal foram apresentados em formato de gráfico, o que dificultou a obtenção dos valores exatos para cada componente da SM e posterior realização da metanálise. Entretanto, apesar dessa limitação, e daquelas inerentes ao próprio desenho de estudo, o artigo desenvolvido sinaliza questões importantes a serem superadas pelas novas pesquisas (tamanho amostral, critérios de diagnóstico, obtenção de medida de associação, escrita científica adequada ao desenho de estudo, dentre outras), bem como a relevância do tratamento periodontal para os indivíduos com diagnóstico de SM.

Ao levar em consideração o segundo objetivo, observou-se que a periodontite permaneceu associada a SM independente da presença de possíveis fatores de confusão. O segundo artigo considerou a presença de covariáveis em diferentes níveis hierárquicos. O modelo proposto neste estudo se constitui em uma tentativa de representar hierarquicamente, os vários fatores envolvidos na cadeia de causalidade. A abordagem tradicional por modelos de regressão múltipla, com apenas um nível para investigar a associação entre uma variável independente e um desfecho, mostra-se inadequada em situações nas quais outras covariáveis com diferentes contribuições estão presentes.

A modelagem hierarquizada utilizada é uma alternativa aplicável aos estudos epidemiológicos com um grande número de covariáveis potencialmente confundidoras (NEVES *et al.*, 2018). Desde 1997, Victora e colaboradores sinalizam a importância da análise múltipla para a interpretação de resultados à luz do conhecimento social e biológico.

Acrescentam que mesmo em estudos sobre o efeito de uma única exposição sobre uma doença, estruturas conceituais são úteis inclusive para identificar variáveis hierarquicamente abaixo da exposição e, conseqüentemente, que não se qualificaria como potenciais fatores de confusão.

Nesse sentido, a análise hierarquizada permitiu identificar quais as covariáveis tinham relações com a associação principal, e, portanto, estas foram ajustadas da melhor maneira possível. O modelo hierarquizado foi inicialmente determinado a partir do conhecimento vigente sobre periodontite e SM. A seguir, as covariáveis e suas relações foram organizadas em níveis hierárquicos, visto que algumas covariáveis contribuem indiretamente na associação entre a periodontite e a SM, e a partir de então foram testadas estatisticamente. A baixa renda familiar, por exemplo, não é causa direta da periodontite e da SM, mas esta tem influência no estilo de vida, no número de consultas com profissionais de saúde, dentre outras questões, que podem determinar maior carga de doenças/agravos.

De maneira geral, os achados da presente investigação se mostram pertinentes para a saúde coletiva, na medida em que tanto a periodontite quanto a SM são relevantes problemas para a saúde pública, pois repercutem na saúde geral populacional e na economia de um país. Esta tese ao buscar compreender tanto a influência de uma intervenção, quanto à associação da periodontite com a SM, considerando possíveis covariáveis confundidoras, fortalece o papel da epidemiologia como um eixo da Saúde Coletiva no propósito de melhoria da qualidade de vida das populações.

Nesse contexto, é preciso sinalizar aqui a relevância deste trabalho para os formuladores de políticas públicas. A participação do cirurgião dentista no serviço de atendimento ao hipertenso e diabético, por exemplo, pode apoiar à equipe na dinâmica e otimização do trabalho interdisciplinar, desenvolvendo atividades assistenciais específicas da área, além de atuar como educador na prevenção de doenças e na promoção de saúde. Na prática clínica, compreender que a periodontite está positivamente associada a SM, e que tratá-la favorecerá o controle ou prevenção da SM é de grande relevância. Este conhecimento prévio possibilitará que o profissional dentista reconheça a necessidade de incorporar, no planejamento terapêutico dos indivíduos com SM, cuidados odontológicos que visem a prevenir e controlar a infecção periodontal, reduzindo assim perdas dentárias e infecções/inflamações locais e sistêmicas.

Os achados dessa tese também contribuem para explicar a associação entre periodontite e SM, desde uma explicação biológica, até o papel da determinação social no processo saúde doença. Entretanto, ainda carecemos de mais estudos, principalmente os de

caráter longitudinal, de maneira a fortalecer os resultados ora apresentados. É preciso ainda que pesquisas futuras busquem a padronização de protocolos de diagnósticos da periodontite, para que se tenha mais confiança na determinação do caso e facilite a comparação entre os estudos previamente publicados.

REFERÊNCIAS

- ÅBERG, F.; HELENIUS –HIETALA, J.; MEURMAN, J.; ISONIEMI, H. Association between dental infections and the clinical course of chronic liver disease. *Hepatol Res.*, v. 44, p. 349 -353, 2014.
- ACHARYA A.; BHAVSAR, N.; JADAV, B.; PARIKH, H. Cardioprotective effect of periodontal therapy in metabolic syndrome: a pilot study in Indian subjects. *Metab Syndr Relat Disord*, v. 8, n. 4, p. 335-341, 2010.
- AINAMO, J.; BARMES, D.; BEAGIE, G.; CUTRESS, T.; MARTIN, J.; SARDO-INFIRRI, J. Development of the World Health Organization (WHO) Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN). *Int Dent J.*, v. 32, 281-291, 1982.
- ALBERTI, G.; ZIMMET, P.; SHAW, J.; GRUNDY, S. M. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: International Diabetes Federation; 2006. Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html>. Acesso em: 11 de agosto de 2019.
- ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.*, v. 15, p. 539-553, 1998.
- ALHABASHNEH, R.; KHADER, Y.; HERRA, Z.; ASA'AD, F.; ASSAD, F. The association between periodontal disease and metabolic syndrome among outpatients with diabetes in Jordan. *J Diabetes Metab Disord.*, v. 14, 2015.
- AMAR, S.; ZHOU, Q.; SHAIK-DASTHAGIRISHEB, Y.; LEEMAN, S. Dietinduced obesity in mice causes changes in immune response and bone loss manifested by bacterial challenge. *PNAS*, v. 104, p. 20466–20471, 2007.
- AMORIM, A. G.; GURGEL, B. C. V. Uso de antibióticos sistêmicos adjuntos à raspagem e alisamento radicular no tratamento da periodontite crônica e periodontite agressiva: uma revisão integrativa da literatura *Braz J Periodontol.*, v. 26, 2016.
- ANVISA. Boletim Saúde e Economia nº 6 - 2011. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412160/Saude_e_Economia_Dislipidemia_Edicao_n_6_de_outubro_2011.pdf/a26c1302-a177-4801-8220-1234a4b91260. Acesso dia: 11 de agosto de 2019.
- APATZIDOU, D. A.; KINANE, D. F. Nonsurgical mechanical treatment strategies for periodontal disease. *Dent. Clin. North Am.*, v. 54, p. 1–12, 2010.
- ARORA, N.; BANSAL, M.P.; KOUL, A. Azadirachta indica acts as a pro-oxidant and modulates cell cycle associated proteins during DMBA/TPA induced skin carcinogenesis in mice. *Cell Biochem. Funct.*, v. 31, p. 385–394, 2013.
- BARBOSA, P. J. B.; LESSA, I.; ALMEIDA FILHO, N.; MAGALHÃES, L. V. N. C.; CUNHA, A. J. Critério de obesidade central em população brasileira: impacto sobre a síndrome metabólica. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 87, n. 4, p. 407-414, 2006.

BASTOS, J. L. D.; GIGANTE, D. P.; PERES, K. G.; NEDEL, F. B. Determinação social da odontalgia em estudos epidemiológicos: revisão teórica e proposta de um modelo conceitual. *Ciênc. saúde coletiva*, v.12, n. 6, p. 1611-1621, 2007.

BECK, J.; GARCIA, R.; HEISS, G.; VOKONAS, P. S.; OFFENBACHER, S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.*, v. 67, n. 10, p. 1123–1137, 1996.

BERGLUNDH, T.; ARMITAGE, G.; ARAUJO, M. G. *et al.* Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.*, v. 89, p. S313– S318, 2018.

BERTOLOZZI, M. R.; NICHATA, L. Y. I.; TAKAHASHI, R. F. *et al.* Os conceitos de vulnerabilidade e adesão na Saúde Coletiva. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 43, esp. 2, p. 1326-1330, 2009.

BHAGYAJYOTHI, C. S.; PUSHPANJALI, K. Assessment and comparison of periodontal status among young smokers and nonsmokers of Bangalore, India—a cross sectional study. *Community Dent Health.*, v. 28, p. 89–94, 2011.

BIZZARRO, S.; VAN DER VELDEN, U.; TEEUW, W.J.; GERDES, V.E.A.; LOOS, B.G. Effect of periodontal therapy with systemic antimicrobials on parameters of metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.*, v. 44, n. 8, p. 833-841, 2017.

BORGES, P.K.O.; GIMENO, S. G. A.; TOMITA, N. E.; FERREIRA, S. R. Prevalência e características associadas à síndrome metabólica em nipo-brasileiros com e sem doença periodontal. *Cad. Saúde Pública*, v.23, n.3, p.657-668, mar., 2007.

BRASIL. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistematica.pdf. Acesso em: 03 de maio de 2019.

BRASIL. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 84, Suplemento I, Abril 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005000700001. Acesso em: 03 de maio de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BUENO, A. C.; FERREIRA, R. C.; COTA, L. O. M.; SILVA, G. C. MAGALHÃES, C. S.; MOREIRA, A. N. Comparison of different criteria for periodontitis case definition in head and neck cancer individuals. *Supportive Care in Cancer*, v. 23, p. 2599-2604, 2015.

BUSS, P. M.; PELLEGRINI FILHO, A. A Saúde e seus Determinantes Sociais. (2007). Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/physis/v17n1/v17n1a06.pdf>. Acesso em 13 de junho de 2018.

- CAHLI, G. M.; GUIMARÃES, T. T.; Oliveira, A. P. Síndrome metabólica e educação física escolar. *Revista da Faculdade de Educação Física da UNICAMP, Campinas*, v. 11, n. 1, p. 124-143, 2013.
- CAMPOS, K. E.; SINZATO, Y. K.; DAMASCENO, D. C.; RUDGE, M. V. C. Obesidade e Resistência à Insulina. *Femina*, v. 34, n. 9, 2006.
- CAPANEMA, F. D.; SANTOS, D. S.; MACIEL, E. T. R. REIS, G. B. P. Diagnostic criteria for defining the metabolic syndrome in children and adolescents. *Rev Med Minas Gerais*, v. 20, p. 335-340, 2010.
- CARRANZA, J. R.; FERMIN, A.; NEWMAN, M. G.; TAKEI, E. H.; KLOKKEVOLD, P. R. *Carranza, periodontia clinica*. v., 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 1286 p.
- CARRAPATO, P.; CORREIA, P.; GARCIA, B. Determinante da saúde no Brasil: a procura da equidade na saúde. *Saúde soc.*, v. 26, n. 3, p. 676-689, set. 2017.
- CARVALHO, J.C.M.; TODESCAN, J.H. Plano de tratamento periodontal. *Ars Curandi*, v. 4, p. 3-7, 1977.
- CHANG, S.H.; CHANG, Y.Y.; WU, L.Y. Gender differences in lifestyle and risk factors of metabolic syndrome: Do women have better health habits than men? *Journal of Clinical Nursing*, 2019.
- CHAPPLE, I. L.; GENCO, R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*, v. 84, p. S106-S112, 2013.
- COCHRAN, D. L. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol.*, v. 79, p. 1569–1576, 2008.
- COSTA, M. B.; PAULA, R. B. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA SÍNDROME METABÓLICA. *Rev Med Minas Gerais.*, v. 15, p. 242-245, 2006.
- CUTLER, C. W.; SHINEDLING, E. A.; NUNN, M.; JOTWANI, R.; KIM, B. O.; NARES, S. *et al.* Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol*, v. 70, p. 1429-1434, 1999.
- DAHLGREN, G.; WHITEHEAD, M. *Policies and Strategies to Promote Social Equity in Health Stockholm*. Institute for Future Studies, 1991.
- D'AIUTO, F.; SABBAB, W.; DONOS, G. N. N.; HINGORANI, A. D.; DEANFIELD J.; TSAKOS, G. Association of the Metabolic Syndrome with Severe Periodontitis in a Large U.S. Population-Based Survey, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 93, n. 10, p. 3989–3994, 2008.
- DAUDT, L. D.; MUSSKOPF, M. L.; MENDEZ, M. *et al.* Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Braz. oral res.*, v. 32, e35, 2018 .
- DAY, C. Metabolic syndrome or what you will: definitions and epidemiology. *Diabetes Vasc Dis Res*. v. 4, p. 32–38, 2007.

DIXON, D.; HILDEBOLT, C. F.; MILEY, D. D. *et al.* Calcium and vitamin D use among adults in periodontal disease maintenance programmes. *Br. Dent. J.*, v. 206, p. 627–631, 2009.

EKE, P. I.; PAGE, R. C.; WEI, L.; THORNTON-EVANS, G.; GENCO, R. J. Update of the case definitions for population -based surveillance of periodontitis. *Journal of periodontology*, v. 83, n. 12, p. 1449-54, dez. 2012.

ENGİN, A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, p. 1–17, 2017.

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, v. 285, p. 2486-2497, 2001.

FACCHINI, L. A. Uma contribuição da epidemiologia: o modelo de determinação social aplicado à saúde do trabalhador. In: ROCHA, L. E.; RIGOTTO, R. M.; BUSCHINELL, T. P. (Org). Isto é trabalho de gente? Vida, doença e trabalho no Brasil. São Paulo: Vozes, 1993, p.178-186.

FELIPE, M. E.; CHOMYSZYN-GAJESWSKA, M; FISCHER, R. Efeito do tratamento periodontal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v.12, n.1, 2013.

FONSECA, E. J. N. C.; ROCHA, T. P. O.; NOGUEIRA, I. A. L. *et al.* Síndrome Metabólica e Resistência Insulínica pelo Homa-IR no Climatério. *International Journal of Cardiovascular Sciences.*, v. 31, p. 201-208, 2018.

FUKUI, N.; SHIMAZAKI, Y.; SHINAGAWA, T.; YAMASHITA, Y. Periodontal Status and Metabolic Syndrome in Middle-Aged Japanese. *Journal of Periodontology*, v. 83, p. 1363-1371, 2012.

GENCO, R. J.; BORGNACKKE, W. S. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*, v. 62, p. 59–94, 2013.

GENCO, R. J.; BORGNACKKE, W. S. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, v. 62, p. 59-94, 2013.

GENCO, R. J.; HO, A. W.; GROSSI, S. G.; DUNFORD, R. G.; TEDESCO, L. A. Relationship of stress, distress, and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol.*, v. 70, 711-723, 1999.

GENCO, R. J.; HO, A. W.; KOPMAN, J.; GROSSI, S. G.; DUNFORD, R. G.; TEDESCO, L. A. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*, v. 3, n. 1, p. 288–302, jul. 1998.

GENUTH, S.; ALBERTI, K. G.; BENNETT, P. *et al.* Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.*, v. 26, p. 3160–3167, 2003.

GOKTAS, O.; ERSOY, C.; ERCAN, I.; CAN, F. E. General and abdominal obesity prevalences and their relations with metabolic syndrome components. *Pak J Med Sci.*, v. 35, p. 945–950, 2019.

GOMES-FILHO, I. S.; MACEDO, T. C. N.; CRUZ, S. S.; SOLEDADE, K. R.; TRINDADE, S. C.; SARMENTO, V. A. Comparação de critérios que determinam o diagnóstico clínico da doença periodontal. *Revista Odonto Ciência*, v. 21, n. 51, 2006.

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

GOMES-FILHO, I. S.; COELHO, J. M. F.; CRUZ, S. S. *et al.* Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol*, v. 82, n. 7, p. 969-978, 2011.

GOMES-FILHO, I. S.; MERCÊS, M. C.; PASSOS-SOARES, J. S. *et al.* Severity of Periodontitis and Metabolic Syndrome: Is There an Association? *J Periodontol.*, v. 87, n. 4, p. 357-66, 2016.

GOMES-FILHO, I. S.; TRINDADE, S. C.; PASSOS-SOARES, J. S. *et al.* Clinical diagnosis criteria for periodontal disease: an update. *J Dent Health Oral Disord Ther*, v. 9, n. 5, p. 354–356, 2018.

GRUNDY, S. M.; ARAI, H.; BARTER, P. *et al.* An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia-Full report. *Journal of Clinical Lipidology*, v. 8, p. 29– 60, 2014.

GRUNDY, S. M.; CLEEMAN, J. I.; STEPHEN, R. D., *et al.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. v. 112, p. 2735-2752, 2005.

GRUNDY, S. M.; WILLIAMS, C.; VEGA, G. L. Upper body fat predicts metabolic syndrome similarly in men and women. *Eur J Clin Invest.*, v. 48, p. e12941, 2018. PMC6099361.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med.*, v. 26, n. 4, p. 364-373, 2016.

GURAV, A. N. The association of periodontitis and metabolic syndrome. *Dent Res J (Isfahan)*. v. 11, n. 1, p. 1–10, 2014.

HALL, J. E. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep.*, v. 2, p. 139–147, 2000.

HAN, D.; LIM, S.; PAEK, D.; KIM, H. Periodontitis could be related factors on metabolic syndrome among Koreans: a case–control study. *J Clin Periodontol*, 39: 30-37, 2012.

HELENIUS-HIETALA, J.; SUOMINEN, A. L.; RUOKONEN, H. *et al.* Periodontitis is associated with incident chronic liver disease - a population-based cohort study. *Liver International*, 2018.

HIGGINS J, STERNE J, SAVOVIĆ J, *et al.* A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V, eds. *Cochrane Methods: Cochrane Database Systematic Review*. London, England: Cochrane Library, p. 29–31, 2016.

HOTAMISLIGIL, G. S. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord*. v. 24, p. 23-27, 2000.

IACOPINO, A. M.; CUTLER, C. W. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol*, v. 71, p. 1375-1384, 2000.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Feira de Santana. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ba/feira-de-santana/panorama>. Acesso em: 28 de julho de 2019.

International Diabetes Federation (IDF). IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome, 2006. Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome>. Acesso em: 28 de julho de 2019.

JARAMILLO, A.; CONTRERAS, A.; LAFAURIE, G. I. *et al.* Association of metabolic syndrome and chronic periodontitis in Colombians. *Clin Oral Investig.*, v. 21, p. 1537-1544, 2016.

JUNG, U. J.; CHOI, M. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*, v. 15, n.4, p.6184-6223, 2014.

JUNQUEIRA, A. S. M.; ROMÊO FILHO, L. J. M; JUNQUEIRA, C. L. C. Avaliação do grau de inflamação vascular em pacientes com síndrome metabólica. *Arq. Bras. Cardiol.* v. 93, n. 4, 2009.

JUNQUEIRA, C. L. C.; COSTA, G. M.; MAGALHÃES, M. E. C. Síndrome Metabólica: o risco cardiovascular é maior que o risco dos seus componentes isoladamente? *Rev. bras. cardiol.*, v. 24, p. 308-315, 2011.

KAHN, R.; BUSE, J.; FERRANNINI, E.; STERN, M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.*, v. 28, p. 2289-2304, 2005.

KANDULURU, A.; NAGANANDINI, S. Effect of nonsurgical periodontal treatment on clinical response and glycemic control in type 2 diabetic patients with periodontitis: Controlled clinical trial. *J Indian Assoc Public Health Dent.*, v. 12, p. 261-267.

KATZ, J.; FLUGELMAN, M. Y.; GOLDBERG, A.; HEFT, M. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Periodontol*, v. 73, p. 494-500, 2002.

KAUR, P. K.; NARULA, S. C.; RAJPUT, R. K.; SHARMA, R.; TEWARI, S. Periodontal and glycemic effects of nonsurgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes stratified by baseline HbA1c. *J Oral Sci.*, v. 57, n. 3, p. 201-211, 2015.

KAUTZKY-WILLER, A.; HARREITER, J.; ABRAHAMIAN, H.; WEITGASSER, R.; FASCHING, P.; HOPPECHLER, F.; LECHLEITNER, M. Sex and gender-specific aspects in prediabetes and diabetes mellitus-clinical recommendations. *Wien Klin Wochenschr*, v. 131, p. 221-228, 2019.

KEESTRA, J. A. J.; GROSJEAN, I.; COUCKE, W.; QUIRYNEN, M.; TEUGHEL, W. Nonsurgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis: a systematic review and metaanalysis. *J Periodont Res.*, 1-18, 2014.

KIM, O. S.; SHIN, M. H.; KWEON, S. S., *et al.* The severity of periodontitis and metabolic syndrome in Korean population: The Dong-gu study. *J Periodont Res.*, v. 53, p. 362– 368, 2018.

KINANE, D. F.; STATHOPOULOU, P. G.; PAPAPANOU, P. N. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, p. 17038, 2017.

KUMAR, N.; BHARDWAJ, A.; NEGI, P. C.; JHINGTA, P. K.; SHARMA, D.; BHARDWAJ, V. K. Association of chronic periodontitis with metabolic syndrome: A cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol.*, v. 20, n. 3, p. 324-329, 2016.

LAMONTE, M. J.; WILLIAMS, A. M.; GENCO, R. J.; ANDREWS, C. A.; HOVEY, K. M.; MILLEN, A. E.; BROWNE, R. W.; TREVISAN, M.; WACTAWSKI-WENDE, J. Association Between Metabolic Syndrome and Periodontal Disease Measures in Postmenopausal Women: The Buffalo OsteoPerio Study. *Journal of Periodontology*, v. 85, p. 1489-1501, 2014.

LAMSTER, I. B.; PAGAN, M. Periodontitis and the metabolic syndrome. *International Dental Journal*, v. 67, p. 67–77, 2017.

LAURELL, A. C. A Saúde-Doença como Processo Social. Rio de Janeiro, 1982.

LEITÃO, M. P. C. L., MARTINS, I. S. Prevalência e fatores associados à síndrome metabólica em usuários de Unidades Básicas de Saúde em São Paulo – SP. *Revista da Associação Médica Brasileira*. v. 58, n. 1., p. 60-69, 2012.

LEITE, A. C.; CARNEIRO, V. M.; GUIMARÃES, M. D. O. C. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Rev Bras Cir Cardiovasc.*, v. 29, n. 1, p. 69-77, 2014.

LI, P.; HE, L.; SHA, Y.; LUAN, Q. Relationship of Metabolic Syndrome to Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*, v. 80, p. 541-549, 2009.

LI, X.; TSE, H. F.; JIN, L. J. Novel endothelial biomarkers: implications for periodontal disease and CVD. *J Dent Res*, v. 90, p. 1062-1069, 2011.

LI, X.; TSE, H. F.; YIU, K. H.; LI, L. S.; JIN, L. Effect of periodontal treatment on circulating CD34(+) cells and peripheral vascular endothelial function: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*, v. 38, p. 148- 156, 2011.

LINDEN, G. J.; LYONS, A.; SCANNAPIECO, F. A. (2013). Periodontal systemic associations: review of the evidence. *Journal of Periodontology*, v. 84, p. S8–S19, 2013.

LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N. P. Treaty of clinical periodontology and oral implantology. 5 th edition, p. 1013, Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010.

LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, NIKLAUS, P. *Tratado de periodontia clínica e implantologia oral*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 1013p.

LIRA NETO, J. C. G.; XAVIER, M. A.; BORGES, J. W. P.; ARAÚJO, M. F. M.; DAMASCENO, M. M. C.; FREITAS, R. W. J. F. Prevalência da Síndrome Metabólica em pessoas com Diabetes. *Rev Bras Enferm*, v. 70, n. 2, p. 282-287, 2017.

LOCKHART, P. B.; BOLGER, A. F.; PAPAPANOU, P. N. *et al.* Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*., v. 125, p. 2520–2544, 2012.

LÓPEZ, N.J.; QUINTERO, A.; CASANOVA, P. A.; IBIETA, C. I.; BAELUM, V.; LÓPEZ, R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J. Periodontol.*, v. 83, n.3, p.262-278, 2012.

LÓPEZ-JARAMILLO, P.; SÁNCHEZ, R. A.; DIAZ, M. *et al.* Consenso latino-americano de diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 58, n. 3, p. 205-225, 2014.

LOSCHKE, W.; KARAPETOW, F.; POHL, A.; POHL, C.; KOCHER, T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol*, v. 27, p. 537-541, 2000.

MALACHIAS, M. V. B.; PLAVNIK, F. L.; MACHADO, C. A.; MALTA, D.; SCALA, L. C. N.; FUCHS, S. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 1 - Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária. *Arq. Bras. Cardiol.* , v. 107, p. 1-6, 2016.

MALTA, D. C.; ANDRADE, S. S. C. A.; STOPA, S. R. *et al.* Estilos de vida da população brasileira: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 24, p. 217-226, 2013..

MALTA, D. C.; SILVA JR, J. B. O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil e a definição das metas globais para o enfrentamento dessas doenças até 2025: uma revisão. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 22, n. 1, p. 151-164, 2013.

MAMMADOVA, A.; YILMAZ ISIKHAN, S.; ACIKGOZ, A.; YILDIZ, B. O. Prevalence of metabolic syndrome and its relation to physical activity and nutrition in Azerbaijan. *Metabolic Syndrome And Related Disorders*, 2019.

MCGOWAN, J.; SAMPSON, M.; SALZWEDEL, D. M.; COGO, E.; FOERSTER, V.; LEFEBVRE, C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 75, p. 40-46.

MEISEL, P.; EREMENKO, M.; HOLTFRETER, B.; VÖLZKE, H.; KOCHER, T. The Sex paradox in the interplay between periodontitis, obesity, and serum C-reactive protein. data from a general population. *Journal of Periodontology*, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Portaria SAS/MS no 200, de 25 de fevereiro de 2013. Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dislipidemia-livro-2013.pdf>. Acesso em: 11 de agosto de 2019.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G.; The PRISMA Group.

Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 24, n. 2, 2015.

MORETTO, M. C. et al. Associação entre cor/raça, obesidade e diabetes em idosos da comunidade: dados do Estudo FIBRA. *Cad. Saúde Pública*, v. 32, n. 10, e00081315, 2016.

MORITA, T.; OGAWA, Y.; TAKADA, K.; NISHINOUE, N.; SASAKI, Y.; MOTOHASHI, M.; MAENO, M. Association Between Periodontal Disease and Metabolic Syndrome. *Journal of Public Health Dentistry*, v. 69, p. 248-253, 2009.

MORITA, T.; YAMAZAKI, Y.; MITA, A.; TAKADA, K.; SETO, M.; NISHINOUE, N.; SASAKI, Y.; MOTOHASHI, M.; MAENO, M. A Cohort Study on the Association Between Periodontal Disease and the Development of Metabolic Syndrome. *Journal of Periodontology*, v. 81, p. 512-519, 2010.

MURAKAMI, S.; MEALEY, B. L.; MARIOTTI, A.; CHAPPLE, I. L. C. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol.*, v. 89, p. S17– S27, 2018.

MUSSKOPF, M. L.; DAUDT, L. D.; WEIDLICH, P.; GERCHMAN, F.; GROSS, J. L.; OPPERMAN, R. V. Metabolic syndrome as a risk indicator for periodontal disease and tooth loss. *Clin Oral Investig.*, v. 21, p. 675-683, 2016.

NAZIR, M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*, v. 11, p. 72-80, 2017.

NESBITT, M. J.; REYNOLDS, M. A.; SHIAU, H.; CHOE, K.; SIMONSICK, E. M.; FERRUCCI, L. Association of periodontitis and metabolic syndrome in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Clin Exp Res.* v. 22, n. 3, p. 238–242, 2010.

NEVES, P. A. R.; CASTRO, M. C.; OLIVEIRA, C. V. R. *et al.* . Effect of Vitamin A status during pregnancy on maternal anemia and newborn birth weight: results from a cohort study in the Western Brazilian Amazon. *European Journal of Nutrition*, p. 1-12, 2018.

NEVILLE, B. W. et al. *Patologia oral & maxilofacial*. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 912 p.

NIBALI, L.; TATARAKIS, N.; NEEDLEMAN, I.; TU, Y.-K.; D’AIUTO, F.; RIZZO, M.; DONOS, N. Association Between Metabolic Syndrome and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 98, n. 3, p. 913–920, 2013.

NISHIDA, M.; MORIYAMA, T.; SUGITA, Y.; YAMAUCHI, T.; KIHARA, K. Abdominal obesity exhibits distinct effect on inflammatory and anti-inflammatory proteins in apparently healthy Japanese men. *Cardiovasc Diabetol.*, v. 6, p.27, 2007.

OFFENBACHER, S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol*, v. 1, n. 1, p. 821–878, 1996.

OPPERMAN, R. V. An overview of the epidemiology of periodontal diseases in Latin America. *Braz. oral res.*, v. 21, p. 8-15, 2007.

OTT, N. J.; KAL, B. J. Determinação da prevalência de Síndrome Metabólica em mulheres na menopausa da zona rural de Cataúbe – RS. *Revista Contexto e Saúde*. v. 10, n. 20, p. 215-224, 2012.

PAGE, R.C.; EKE, P.I. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J. Periodontol.*, v.78, n.7, p. 1387-1399, 2007.

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

PATHAKA, R.; AGARWALLAA, R.; PATHANIAB, D. Assessment of metabolic syndrome and health related quality of life in community dwellers: A cross sectional study from North India. *Indian Journal of Medical Specialities*, v. 9; p. 15-19, 2018.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P.; LANCH JR., A. H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 47, p. 111-127, 2003.

PETERSEN, P. E.; OGAWA, H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontology 2000*, v. 60, n. 1, p. 1539, out. 2012.

PHAM, TAV. The association between periodontal disease severity and metabolic syndrome in Vietnamese patients. *Int J Dent Hygiene.*, v. 16, p. 484– 491, 2018.

PHILLIPS, C. M.; TIERNEY, A. C.; PEREZ-MARTINEZ, P. *et al.* Obesity and body fat classification in the metabolic syndrome: impact on cardiometabolic risk metabotype. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, v. 2, n. 1, 2013.

PIHLSTROM, B.; ORTIZ-CAMPOS, C.; MCHUGH, R. B. A randomized four-year study of periodontal therapy. *J Periodontol*, v.52, p.227-242, 1981.

PORTO, A. N.; BORGES, Á. H.; SEMENOFF, T. A. D. V. *et al.* Avaliação do Sucesso da Terapia Periodontal Não Cirúrgica. Follow up de Período Curto. *Rev Odontol Bras Central*, v. 21, 2012.

POSSAS, C. *Epidemiologia e sociedade. Heterogeneidade Estrutural e saúde no Brasil*. São Paulo: Hucitec, p. 271, 1989.

RAMFJORD, S. P. Indice for prevalence and indice of periodontal disease. *J Periodontol*, v. 30, p. 51-59, 1959.

RAMIRES, E. K. N. M.; MENEZES, R. C. E.; LONGO-SILVA, G. *et al.* Prevalence and Factors Associated with Metabolic Syndrome among Brazilian Adult Population: National Health Survey - 2013. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 110, p. 455-466, 2018.

RAO, D. P.; DAI, S.; LAGACÉ, C.; KREWSKI, D. Metabolic syndrome and chronic disease. *Chronic Dis Inj Can.*, v. 34, p. 36-45, 2014.

REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, v., 37, p. 1595–1607, 1988.

REAVEN, G. M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am*, v. 95, p. 875–992, 2011.

REAVEN, G. M. Relationship between insulin resistance and hypertension. *Diabetes Care*, v. 14, p. 33–38, 1991.

RIBEIRO FILHO, F. F.; MARIOS, L. S.; FERREIRA, S. R. G.; ZANELLA, M. T. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 50, p.230-238, 2006.

ROCCHINI, A. P.; KEY, J.; BORDIE, D.; CHICO, R; MOOREHEAD, C.; KATCH, V. *et al.* The effect of weight loss in the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med.*, v. 321, p. 580-585, 1989.

RUAN, H.; ZARNOWSKI, M. J.; CUSHMAN, S. W.; LODISH, H. F. Standard isolation of primary adipose cells from mouse epididymal fat pads induces inflammatory mediators and down-regulates adipocyte genes. *J Biol Chem.*, v. 278, n. 48, p. 47585-93, 2003.

SAAD, M. A. N.; CARDOSO, G. P.; MARTINS, W. A.; VELARDE, L. G. C.; CRUZ FILHO, R. A. Prevalência de Síndrome Metabólica em Idosos e Concordância entre Quatro Critérios Diagnósticos. *Arq Bras Cardiol*, v.102, n.3, p.263-269, 2013.

SAKURAI, S.; YAMADA, S.; KARASAWA, I.; SAKURAI, A.; KURITA, H. A longitudinal study on the relationship between dental health and metabolic syndrome in Japan. *Journal of Periodontology*. 2019.

SANTOS C. R. B et al. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica. *Revista de Nutrição*, Campinas, 2006.

SANZ, M.; D'AIUTO, F.; DEANFIELD, J.; FERNANDEZ-AVILÉS, F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease-scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: A review of the literature. *Eur Heart J Suppl.*, v. 12, Suppl B, p. B3–12, 2010.

SCHENKEIN, H. A.; BRUNO, G. L. Mecanismos inflamatórios ligando doenças periodontais a doenças cardiovasculares”. *Journal of clinical periodontology*, v. 40, p. S51-69, 2013.

SHIMAZAKI, Y.; SHIROTA, T.; UCHIDA, K. *et al.* Intake of dairy products and periodontal disease: the Hisayama study. *J Periodontol.*, v. 79, p. 131–137, 2008.

SILVA, C. S.; MATOS, B. M.; ALMEIDA, H. B. O.; EL FAHL, L. H.; GALVÃO, L. R.; GALVÃO, C. R.; PORTO, E. C. L.; MIRANDA, S. S.; FIGUEREDO, A. C. M. G.; COELHO, J. M. F. C. Estilo de vida e condição metabólica de mulheres diabéticas e/ou hipertensas de uma região urbana. *Rev. Saúde Col. UEFS*, v. 7, n. 2, p. 65-72, 2017.

SILVA, J. V.; MACHADO, F. C. A.; FERREIRA, M. A. F. As desigualdades sociais e a saúde bucal nas capitais brasileiras. *Ciência & Saúde Coletiva.*, v. 20, p. 2539-2548, 2015.

SINGER, R. H.; STOUTENBERG, M.; FEASTER, D. J. *et al.* The association of periodontal disease and cardiovascular disease risk: Results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Journal of Periodontology*, 89(7), 840–857, 2018.

SOLEDAD-MARQUES, K. R.; GOMES-FILHO, I. S., CRUZ, S. S. D. *et al.* Association between periodontitis and severe asthma in adults: A case-control study. *Oral Dis.*, v. 24, p. 442– 448, 2018.

SOUZA, M. R. A.; DINIZ, M. F. F. M.; MEDEIROS-FILHO, J. E. M.; ARAUJO, M. S. T. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq. Gastroenterol.* v.49, p.89-96, 2012.

STRANGES, S.; DORN, J. M.; MUTI, P. *et al.* Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology.*, v. 39, p. 754-63, 2004.

TASKIRAN, T. B.; ERSOY, C.; KACAN, T. *et al.* Neck and Wrist Circumferences Propose a Reliable Approach to Qualify Obesity and Insulin Resistance. *Med-Sci.*, v. 3, p. 1013–1025, 2014.

TAYLOR, J. J.; PRESRAW, P. M.; LALLA, E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Periodontol.*, v, 84, p. S113-S134, 2013.

TONETTI, M. S.; VAN DYKE, T. E. working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.*, v. 84, p. S24–S29, 2013.

TONETTI, M. S.; CHAPPLE, I. L. C.; JEPSEN, S.; SANZ, M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases—Introduction to, and objectives of the 11th European workshop on periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol*, v. 42, n. 16, p. 1–4, 2015.

TORUMTAY, G.; KIRZIOĞLU, F. Y.; ÖZTÜRK TONGUÇ, M.; KALE, B.; CALAPOĞLU, M.; ORHAN, H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *J Periodontal Res.*, v. 51, n. 4, p. 489-98, 2015.

TU, Y-K.; D'AIUTO, F.; LIN, H-J.; CHEN, Y-W.; CHIEN, K-L. Relationship between metabolic syndrome and diagnoses of periodontal diseases among participants in a large Taiwanese cohort. *J Clin Periodontol*, v. 40, p. 994– 1000, 2013.

TURI, B. C.; CODOGNO, J. S.; FERNANDES, R. A.; MONTEIRO, H. L. Low levels of physical activity and metabolic syndrome: cross-sectional study in the Brazilian public health system. *Ciênc. saúde coletiva*, v.21, p.1043-1050, 2016.

VAN DYKE, T. E.; VAN WINKELHOFF, A. J. Infection and inflammatory mechanisms. *J Periodontol* , v. 84, p. S1-S7, 2013. doi: 10.1902/jop.2013.1340018

VERONICA, G.; ESTHER, R. R. Aging, metabolic syndrome and the heart. *Aging Dis.*, v. 3, p. 269-279, 2012.

VETTORE, M. V.; MARQUES, R. A. A.; PERES, M. A. Desigualdades sociais e doença periodontal no estudo SBBrazil 2010: abordagem multinível. *Rev. Saúde Pública*, v. 47, p. 29-39, 2013.

VIDAL, F.; CORDOVIL, I.; FIGUEREDO, C. M.; FISCHER, R. G. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol.*, v. 40, n. 7, p. 681-687, 2013.

VIEIRA, E. C.; PEIXOTO, M. R. G.; SILVEIRA, E. A. Prevalência e fatores associados à Síndrome Metabólica em idosos usuários do Sistema Único de Saúde. *Rev. bras. epidemiol.*, v.17, n.4, p. 805-817, 2014.

VICTORA, C. G.; HUTTLY, S. R.; FUCHS, S. C.; OLINTO, M. T. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *International Journal of Epidemiology*, v. 26, n. 1, p. 224–227, 1997.

VOLP, A. C. P.; ALFENAS, R. C. G.; COSTA, N. M. B.; MINIM, V. P. R.; STRINGUETA, P. C.; BRESSAN, J. Capacidade dos Biomarcadores Inflamatórios em Predizer a Síndrome Metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 52, n. 3, 2008.

WANG, Y.C., K; MCPHERSON, T.; MARSH, S.L et al. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*, v. 378, p. 815–825, 2011. .

WHO. Noncommunicable diseases (2018). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Acesso em: 10 de Junho de 2018.

WHO. Oral Health Surveys: Basic Methods, 4th edition, pp. 41–44, Geneva: World Health Organization, 1997.

WILSON, P. W.; D'AGOSTINO, R. B.; LEVY, D.; BELANGER, A. M.; SILBERSHATZ, H.; KANNEL, W. B. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, v. 97, p. 1837-1847, 1998.

YONEDA, M.; NAKA, S.; NAKANO, K. *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.

ZHANG, Y. X.; WANG, S. R. Profiles of body mass index and blood pressure among young adults categorized by waist-to-height ratio cut-offs in Shandong, China. *Ann Hum Biol.*, v. 15, p. 1-23, 2019.

ZHANG, J.; YU, K. What's the Relative Risk. *JAMA.*, v. 280, p. 1690-1691, 1998.

ZHOU, M. S.; WAN, A.; YU, H.. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 6, 2014.

ZHU, Q.; SCHERER, P. E. Immunologic and endocrine functions of adipose tissue: implications for kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, v. 14, n. 2, p. 105–120, 2018.

ZHU, S. K.; WANG, Z. M.; HESKA, S.; HEO, M.; FAITH, M. S.; HEYMSFIELD, S. B. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr*, v. 76, p. 743-749, 2002.

ZUZA, E.P.; BARROSO, E.M.; FABRICIO, M.; CARRARETO, A.L.; TOLEDO, B.E.; R
PIRES, J. Lipid profile and highsensitivity C-reactive protein levels in obese and non-obese
subjects undergoing non-surgical periodontal therapy. *J Oral Sci.*, v. 58, n. 3, p. 423-30, 2016.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Estratégias de busca da revisão sistemática

Pubmed 92 artigos	((("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields]) OR ("young adult"[MeSH Terms] OR ("young"[All Fields] AND "adult"[All Fields]) OR "young adult"[All Fields])) OR ("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields])) AND (((("periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[All Fields]) OR ("chronic periodontitis"[MeSH Terms] OR ("chronic"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "chronic periodontitis"[All Fields])) OR ("periodontal debridement"[MeSH Terms] OR ("periodontal"[All Fields] AND "debridement"[All Fields]) OR "periodontal debridement"[All Fields] OR ("debridement"[All Fields] AND "nonsurgical"[All Fields] AND "periodontal"[All Fields])))) AND (((("metabolic syndrome"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "metabolic syndrome"[All Fields]) OR ("Abdominal obesity metabolic syndrome"[Supplementary Concept] OR "Abdominal obesity metabolic syndrome"[All Fields] OR "abdominal obesity metabolic syndrome"[All Fields])) OR ("metabolic syndrome"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "metabolic syndrome"[All Fields] OR ("syndrome"[All Fields] AND "metabolic"[All Fields]) OR "syndrome, metabolic"[All Fields])) OR ("metabolic syndrome"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "metabolic syndrome"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields] AND "metabolic"[All Fields]))))
Lilacs 241 artigos	(tw:(Adult)) OR (tw:(Young Adult)) OR (tw:(Aged)) AND (tw:(Periodontitis)) OR (tw:(Chronic Periodontitis)) OR (tw:(debridement, nonsurgical periodontal)) AND (tw:(Metabolic Syndrome)) OR (tw:(abdominal obesity metabolic syndrome)) OR (tw:(Syndrome, Metabolic)) OR (tw:(Cardiovascular Syndromes, Metabolic))
Cochrane – EMBASE 755 artigos	"adult" in Title Abstract Keyword AND "periodontitis" in Title Abstract Keyword OR "periodontal disease" in Title Abstract Keyword AND "metabolic syndrome" in Title Abstract Keyword AND "clinical trial" in Title Abstract Keyword
Web of Science 253 artigos	(tw:(Adult)) OR (tw:(Young Adult)) OR (tw:(Aged)) AND (tw:(Periodontitis)) OR (tw:(Chronic Periodontitis)) OR (tw:(debridement, nonsurgical periodontal)) AND (tw:(Metabolic Syndrome)) OR

	(tw:(abdominal obesity metabolic syndrome)) OR (tw:(Syndrome, Metabolic)) OR (tw:(Cardiovascular Syndromes, Metabolic))
Scielo – 5 artigos	periodontitis or periodontal disease AND metabolic syndrome
Capes 132 artigos	periodontitis OR periodontal disease AND metabolic Syndrome
Scopus 93 artigos	(TITLE-ABS-KEY (adult) AND TITLE-ABS-KEY (periodontitis) OR TITLE-ABS-KEY (periodontal AND debridement) AND TITLE-ABS-KEY (metabolic AND syndrome))

Apêndice 2 – Resultados da busca na base de dados Clinical Trials

	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions	Locations
1	The Relation Between Periodontal Disease and Metabolic Syndrome	Unknown status	No Results Available	• Periodontal Disease • Metabolic Syndrome	• Procedure: Periodontal therapy	• Aichi Gakuin University, Nagoya, Aichi, Japan
2	Metabolic Syndrome and Periodontitis	Unknown status	No Results Available	• Metabolic Syndrome • Periodontal Disease • Inflammatory Response	• Other: Non surgical periodontal treatment	• Faculty of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul and Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil. • Faculdade de Odontologia da UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.
3	Effects of Periodontal Therapy in Patients With Metabolic Syndrome	Completed	No Results Available	• Periodontitis • Metabolic Syndrome	• Procedure: Scaling and root planning • Procedure: Supragingival Prophylaxis	
4	Periodontitis and Adverse Pregnancy Outcomes in Metabolic Syndrome Patients- Interventional Study	Recruiting	No Results Available	• Low Birth Weight Baby • Metabolic Syndrome • Pregnancy Complications • Adverse Pregnancy Outcomes • Periodontitis • Premature Birth	• Procedure: Comprehensive periodontal treatment • Procedure: single visit supragingival scaling	• Riyadh Colleges of Dentistry and Pharmacy, Riyadh, Saudi Arabia • Riyadh Colleges of Dentistry and Pharmacy, Riyadh, Saudi Arabia
5	Effects of Periodontal Therapy on Systemic Inflammation	Completed	No Results Available	• Periodontal Disease • Cardiovascular Disease • Type 2 Diabetes • Obesity • Metabolic Syndrome	• Procedure: metronidazole and amoxicillin • Procedure: Two placebos	• Dra Eloisa Díaz Health Center, Metropolitan Northern Health Service, Santiago, Chile

Apêndice 3 – Avaliação do Risco de Vieses pelo instrumento ROB 2.0

AUTOR, ANO	DOMÍNIO 1. Processo de Randomização				DOMÍNIO 2. Desvios das intervenções pretendidas								DOMÍNIO 3. Incompletude dos dados referentes aos desfechos					
	1.1	1.2	1.3	JULGAMENTO	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	JULGAMENTO	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	JULGAMENTO
Acharya et al., 2010	N	N	NI	ALTO RISCO	PS	PS	NI	NA	NA	PS	NA	ALTO RISCO	S	NA	NA	NA	NA	BAIXO RISCO
López et al., 2012	S	S	PN	BAIXO RISCO	N	N	NA	NA	NA	S	NA	BAIXO RISCO	S	NA	NA	NA	NA	BAIXO RISCO
Torumtay et al., 2015	N	N	NI	ALTO RISCO	PS	PS	NI	NA	NA	PS	NA	ALTO RISCO	S	NA	NA	NA	NA	BAIXO RISCO
Bizarro et al., 2017	S	S	PN	BAIXO RISCO	N	N	NA	NA	NA	S	NA	BAIXO RISCO	S	NA	NA	NA	NA	BAIXO RISCO

AUTOR, ANO	DOMÍNIO 4. Medida de desfecho						DOMÍNIO 5. Relato seletivo dos desfechos				RISCO GLOBAL DE VIESES
	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	JULGAMENTO	5.1	5.2	5.3	JULGAMENTO	
Acharya et al., 2010	N	N	PS	PS	PS	ALGUMA PREOCUPAÇÃO	PS	S	S	BAIXO RISCO	ALGUMA PREOCUPAÇÃO
López et al., 2012	N	N	N	PN	NA	BAIXO RISCO	PS	S	S	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO
Torumtay et al., 2015	N	N	PS	PS	PS	ALGUMA PREOCUPAÇÃO	PS	S	S	BAIXO RISCO	ALGUMA PREOCUPAÇÃO
Bizarro et al., 2017	N	N	N	N	NA	BAIXO RISCO	PS	S	S	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO

LEGENDA:

N: NÃO

PN: PROVAVELMENTE NÃO

S: SIM

PS: PROVAVELMENTE SIM

NI: NÃO INFORMADO

NA: NÃO APLICÁVEL

ANEXOS

Anexo 1**Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (ROB 2.0)****Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização**

Questões sinalizadas	Descrição	Opções de resposta
1.1 A sequência de alocação foi aleatória?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
1.2 A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para intervenções?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
1.3 As diferenças iniciais entre os grupos de intervenção sugerem um problema com o processo de randomização?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
Julgamento do risco de viés		Baixo/ Alto/ alguma preocupação
Optional: Qual é a direção prevista do viés resultante do processo de randomização?		Favorece à intervenção / Favorece ao controle / tende anular-se / Imprevisível

Domínio 2: Risco de viés no cegamento dos participantes e equipe referente à alocação (efeito "intenção de tratar")

Questões sinalizadas	Descrição	Opções de resposta
2.1.Os participantes estavam conscientes de sua intervenção durante o estudo?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado

2.2 Os cuidadores e as pessoas responsáveis pelas intervenções estavam cientes da intervenção atribuída pelos participantes durante o estudo?		<u>sim/ provavelmente sim</u> /provavelmente não / não / não-informado
2.3. Se sim / provavelmente sim / não informado para 2.1 ou 2.2: houve desvios da intervenção pretendida que surgiram devido ao contexto experimental?		<u>Não aplicável/ sim/ provavelmente sim</u> /provavelmente não / não / não-informado
2.4. Se sim / provavelmente sim para 2.3: Estes desvios da intervenção pretendida foram equilibrados entre os grupos?		<u>Não aplicável/ sim/ provavelmente sim</u> /provavelmente não / não / não-informado
2.5 Se não / provavelmente não/ não informado para 2.4: Estes desvios provavelmente afetariam o resultado?		<u>Não aplicável/ sim/ provavelmente sim</u> /provavelmente não / não / não-informado
2.6 Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição à intervenção?		<u>sim/ provavelmente sim</u> /provavelmente não / não / não-informado
2.7 <u>Se não/provavelmente não/não informado to 2.6:</u> Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes no grupo para o qual eles foram randomizados?		<u>Não aplicável/ sim/ provavelmente sim</u> /provavelmente não / não / não-informado
Julgamento de risco de viés		Baixo/ Alto/ alguma preocupação
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?		Favorece à intervenção / Favorece ao controle / tende anular-se / Imprevisível

Domain 2: Risco de viés no cegamento dos participantes e equipe referente à aderência (efeito da aderência da intervenção)

Questões sinalizadas	Descrição	Opções de resposta
2.1. Os participantes estavam conscientes de sua intervenção durante o julgamento?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
2.2. Os cuidadores e as pessoas responsáveis pelas intervenções estavam cientes da intervenção atribuída pelos participantes durante o trial?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
2.3 Se sim / provavelmente sim / não informado para 2.1 ou 2.2: As cointervenções importantes foram equilibradas entre os grupos de intervenção?		Não aplicável/ sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
2.4. Falhas na implementação da intervenção afetaram o resultado?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
2.5. Os participantes do estudo aderiram ao regime de intervenção atribuído?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
2.6 Se N / PN / NI para 2,3 ou 2,5 ou Y / PY / NI para 2,4: Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da adesão à intervenção?		Não aplicável/ sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
Julgamento de risco de viés		Baixo/ Alto/ alguma preocupação
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?		Favorece à intervenção / Favorece ao controle / tende anular-se / Imprevisível

Domain 3: Incompletude dos dados referentes aos desfechos

Questões sinalizadas	Descrição	Opções de resposta
3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
3.2 Se N / PN / NI para 3.1: Existe evidência de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do desfecho?		não aplicável/ sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
3.3 Se não / provavelmente não para 3.2: A a perda de informação no depende depende do seu valor verdadeiro?		não aplicável/ sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
3.4 Se sim / provavelmente sim / não informado para 3.3: As proporções de dados de resultados perdidos diferem entre os grupos de intervenção?		não aplicável/ sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
3.5 Se sim / provavelmente sim / não informado para 3.3: É provável que a falta de informação do desfecho dependa do seu verdadeiro valor?		não aplicável/ sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
Julgamento de risco de viés		Baixo/ Alto/ alguma preocupação
Optional: qual é a direção prevista do viés devido à falta de dados de resultados?		Favorece à intervenção / Favorece ao controle / tende anular-se / Imprevisível

Domínio 4: Risco de viés na medida de desfecho

Questões sinalizadas	Descrição	Opções de resposta
4.1 O método de medir o desfecho foi inadequado?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
4.2 A medição ou avaliação do desfecho poderia ter diferido entre os grupos de intervenção?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
4.3 Se não/provavelmente não/não informado para 4.1 e 4.2: estavam avaliadores de desfechos cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
4.4 <u>Se não/provavelmente não/não informado to 4.1 and 4.2:</u> Os avaliadores de desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?		Não aplicável/ sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
4.5 Se Sim/ provavelmente sim / não informado para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		Não aplicável/ sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
Julgamento do risco de viés		Baixo/ Alto/ alguma preocupação
Optional: Qual é a direção prevista do viés na medição do desfecho?		Favorece à intervenção / Favorece ao controle / tende anular-se / Imprevisível

Domínio 5: Risco de relato seletivo dos defechos

Questões sinalizadas	Descrição	Response options
5.1 O estudo foi analisado de acordo com um plano pré-especificado que foi finalizado antes que dados de defecho sem mascaramento estivessem disponíveis para análise?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
O resultado numérico avaliado é provável de ter sido selecionado, com base nos resultados de:		
5.2. Medições de resultados múltiplos (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio do resultado?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
5.3 Análises múltiplas dos dados?		sim/ provavelmente sim /provavelmente não / não / não-informado
Julgamento de risco de viés		Baixo/ Alto/ alguma preocupação
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido à seleção do resultado relatado?		Favorece à intervenção / Favorece ao controle / tende anular-se / Improvisível

Risco global de viés

Julgamento do risco de viés		Baixo/ Alto/ alguma preocupação
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido ao relato seletivo do defecho?		Favorece à intervenção / Favorece ao controle / tende anular-se / Improvisível

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 esterelizados, 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 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. 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- Questionário

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 por: _____

- () 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 (autoreferida): () 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 () As vezes

Quantas vezes por semana/mês: _____

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

BIOLOGIA HUMANA

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

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

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? _____

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

Já teve feridas diabéticas? () Sim () Não Onde: _____ 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 Ultrasensível	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: _____	

No.: _____
Nome: _____
Examinador: _____

[illegible]

Anexo 5 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
FEIRA DE SANTANA - UEFS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Periodontite e Síndrome Metabólica: Existe Associação?

Pesquisador: ISAAC SUZART GOMES FILHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12056313.3.0000.0053

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Feira de Santana

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 302.031

Data da Relatoria: 12/05/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um trabalho de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UEFS, no qual os autores apresentam vasta discussão teórica acerca da interação entre a periodontite e a síndrome metabólica. O Estudo visa "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 (CADHFSA)" (p.14). Para realizá-lo, propõem avaliar 423 sujeitos cadastrados no CADHFSA, estabelecendo como critérios de inclusão: "Indivíduos com Idade Igual ou superior a 30 anos; com quantidade de dentes superior ou igual a 04; Indivíduos que possuam em seu cadastro/prontuário os exames laboratoriais de triglicédeos, HDL colesterol e glicemia de Jejum, realizado nos últimos 30 dias." (p. 50)

Serão excluídos aqueles que se tenham apresentado as seguintes situações: "realizaram tratamento periodontal nos últimos três meses anteriores a pesquisa; Neoplasias; HIV-AIDS; Gestantes; Infecções sistêmicas; Impossibilidade de comunicação verbal." (p.49-50)

A coleta de dados ocorrerá através da aplicação de um "questionário, logo após, exame físico do aparelho cardiovascular e consequente exame clínico bucal." (p.51) Os dados serão analisados através de programas estatísticos.

Apresenta no Cronograma o retorno dos resultados aos participantes, informando que "todos os participantes serão encaminhados para tratamento odontológico na clínica de extensão em

Endereço: Km 03 - BR 116- Campus Universitário

Bairro: Módulo I

CEP: 44.031-480

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3151-8067

E-mail: cep.uefs@yahoo.com.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA - UEFS



Continuação do Parecer: 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 (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 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)3161-8087

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, da 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 118- Campus Universitário

Bairro: Módulo I

CEP: 44.031-460

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3151-8087

E-mail: cep.uefs@yahoo.com.br

Anexo 6



AUTHOR GUIDELINES

1. GENERAL

The *Journal of Periodontal Research* is an international research periodical the purpose of which is to publish original clinical and basic investigations and review articles concerned with every aspect of periodontology and related sciences. Reports of scientific meetings in periodontology and related fields are also published.

Please read the instructions below carefully for details on the submission of manuscripts, the journal's requirements and standards as well as information concerning the procedure after a manuscript has been accepted for publication in the *Journal of Periodontal Research*. Authors are encouraged to visit Wiley Blackwell's **Author Services** for further information on the preparation and submission of articles and figures.

2. ETHICAL GUIDELINES

The *Journal of Periodontal Research* adheres to the below ethical guidelines for publication and research.

2.1. Authorship and Acknowledgements: Authors submitting a paper do so on the understanding that the manuscript have been read and approved by all authors and that all authors agree to the submission of the manuscript to the Journal.

The *Journal of Periodontal Research* adheres to the definition of authorship set up by The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). According to the ICMJE authorship criteria should be based on 1) substantial contributions to conception and design of, or acquisition of data or analysis and interpretation of data, 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2 and 3.

It is a requirement that all authors have been accredited as appropriate upon submission of the manuscript. Contributors who do not qualify as authors should be mentioned under Acknowledgements.

Acknowledgements: Under acknowledgements please specify contributors to the article other than the authors accredited. Acknowledge only persons who have made substantive contributions to the study. Authors are responsible for obtaining written permission from everyone acknowledged by name because readers may infer their endorsement of the data and conclusions. Please also include specifications of the source of funding for the study and any potential conflict of interests if appropriate. Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included.

2.2. Ethical Approvals: All studies using human or animal subjects should include an explicit statement in the Material and Methods section identifying the review and ethics committee approval for each study, if applicable. Editors reserve the right to reject papers if there is doubt as to whether appropriate procedures have been used.

2.3 Photographs of People: The *Journal of Periodontal Research* follows current HIPAA guidelines for the protection of patients/subject privacy. Patient anonymity should be preserved. Photographs need to be cropped sufficiently to prevent human subjects being recognized (or an eye bar should be used). Images and information from individual participants will only be published where the authors have obtained the individual's free prior informed consent. Authors do not need to provide a copy of the consent form to the publisher; however, in signing the author license to publish, authors are required to confirm that consent has been obtained. Wiley has a **standard patient consent form available** for use.

2.4 Clinical Trials: Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A **CONSORT checklist** should also be included in the submission material.

The *Journal of Periodontal Research* encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: www.clinicaltrials.gov, <http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/>, <http://isrctn.org/>. The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.

2.5 Conflict of Interest and Source of Funding: Please disclose information concerning sources of institutional, private and corporate financial support for the work within the manuscript be fully acknowledged, and any potential conflicts of interest under Acknowledgements

2.6 Appeal of Decision: The decision on a paper is final and cannot be appealed.

2.7. Permissions: If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publishers.

2.8. Copyright: If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login to Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS), they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement: If the OnlineOpen option is not selected, the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below: CTA Terms and Conditions http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected, the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Agreements (OAA):

Creative Commons License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial - NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements, please visit the Copyright FAQ hosted on Wiley Author Services <http://exchanges.wiley.com/authors/faqs---copyright-301.html> and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by certain funders [e.g. The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) or the Austrian Science Fund (FWF)], you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy, please visit <http://www.wiley.com/go/funderstatement>

3. MANUSCRIPT SUBMISSION PROCEDURE

Manuscripts should be submitted electronically via the online submission site <http://mc.manuscriptcentral.com/jre>. The use of an online submission and peer review site enables immediate distribution of manuscripts and consequentially speeds up the review process. It also allows authors to track the status of their own manuscripts. Complete instructions for submitting a paper is available online and below. For further assistance, please contact the editorial office at jreedoffice@wiley.com

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and publication. The publication and the publisher recognize the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services, and have practices in place to ensure that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. You can learn more at <https://authorservices.wiley.com/statements/data-protection-policy.html>.

3.1. Getting Started

- Launch your web browser (supported browsers include Internet Explorer 6 or higher, Netscape 7.0, 7.1, or 7.2, Safari 1.2.4, or Firefox 1.0.4) and go to the journal's online Submission

Site: <http://mc.manuscriptcentral.com/jre>

- Log-in or, if you are a new user, click "register here".

- If you are registering as a new user.

- After clicking on 'register here', enter your name and e-mail information and click 'Next'. Your e-mail information is very important.

- Enter your institution and address information as appropriate, and then click 'Next.'

- Enter a user ID and password of your choice (we recommend using your e-mail address as your user ID), and then select your area of expertise. Click 'Finish'.

- If you have an account, but have forgotten your log in details, go to Password Help on the journals online submission system <http://mc.manuscriptcentral.com/jre> and enter your email address. The system will send you an automatic user ID and a new temporary password.

- Log-in and select "Corresponding Author Center"

3.2. Submitting Your Manuscript

- After you have logged into your “Corresponding Author Center”, submit your manuscript by clicking the submission link under “Author Resources”.
- Enter data and answer questions as appropriate. You may copy and paste directly from your manuscript and you may upload your pre-prepared covering letter.
- Click the 'Next' button on each screen to save your work and advance to the next screen.
- You are required to upload your files.
 - Click on the 'Browse' button and locate the file on your computer.
 - Select the designation of each file in the drop down next to the Browse button.
 - When you have selected all files you wish to upload, click the 'Upload Files' button.
- Review your submission (in HTML and PDF format) before sending to the Journal. Click the 'Submit' button when you are finished reviewing.

3.3. Manuscript Files Accepted

Manuscripts should be uploaded as Word (.doc/.docx) or Rich Text Format (.rtf) files (not write-protected) plus separate figure files. GIF, JPEG, PICT or Bitmap files are acceptable for submission, but only high-resolution TIF or EPS files are suitable for printing. The files will be automatically converted to HTML and PDF on upload and will be used for the review process. The text file must contain the entire manuscript including title page, abstract, text, references, figure legends and tables but *no* embedded figures. Figure tags should be included in the file. Manuscripts should be formatted as described in the Author Guidelines below.

3.4. Blinded Review: All manuscripts submitted to the Journal of Periodontal Research will be reviewed by two experts in the field. The Journal of Periodontal Research uses single blinded review. The names of the reviewers will thus not be disclosed to the author submitting a paper.

3.5. Suggest a Reviewer: Journal of Periodontal Research attempts to keep the review process as short as possible to enable rapid publication of new scientific data. In order to facilitate this process, please suggest the names and current email addresses of 2 potential international reviewers whom you consider capable of reviewing your manuscript.

3.6. Suspension of Submission Mid-way in the Submission Process: You may suspend a submission at any phase before clicking the 'Submit' button and save it to submit later. The manuscript can then be located under 'Unsubmitted Manuscripts' and you can click on 'Continue Submission' to continue your submission when you choose to.

3.7. Email Confirmation of Submission: After submission you will receive an email to confirm receipt of your manuscript. If you do not receive the confirmation email after 24 hours, please check your email address carefully in the system. If the email address is correct please contact your IT department. The error may be caused by some sort of spam filtering on your email server. Also, the emails should be received if the IT department adds our email server (uranus.scholarone.com) to their whitelist.

3.8. Manuscript Status: You can access ScholarOne Manuscripts (formerly known as Manuscript Central) any time to check your 'Author Centre'. The Journal will inform you by e-mail once a decision has been made.

3.9. Submission of Revised Manuscripts: To submit your revised manuscript, locate your manuscript under 'Manuscripts with Decisions' and click on 'Submit a Revision'. Please remember to delete any old files uploaded when you upload your revised manuscript.

4. MANUSCRIPT TYPES ACCEPTED

Original Articles: must describe significant and original experimental observations and provide sufficient detail so that the observations can be critically evaluated and, if necessary, repeated. Original articles must conform to the highest international standards in the field.

Review Articles: are selected for their broad general interest; all are refereed by experts in the field. Reviews should take a broad view of the field rather than merely summarizing the authors' own previous work, so extensive citation of the authors' own publications is discouraged.

Mini Reviews are covering a smaller area and may be written in a more free format.

Short Communications: Short communications, limited to 1-3 pages, including illustrations and references, will be considered for rapid publication. Such papers must be based on work that is of special importance or having the potential for great impact, or a body of work that is complete but of insufficient scope to warrant a full-length paper. Short communications need not follow the usual divisions.

Meeting Reports: Reports of scientific meetings in periodontology and related fields are also published.

5. MANUSCRIPT FORMAT AND STRUCTURE

5.1. Page Charge: Articles exceeding 7 published pages (including figures and tables) are subject to a charge of GBP70.00 per additional page. For guidance purposes, one published page amounts approximately to 5,500 characters; text should be reduced if figures/tables are included within the 7 pages. If authors are unable to pay additional page fees they will need to reduce the length of their articles.

5.2. Format Language: The language of publication is English. Authors for whom English is a second language must have their manuscript professionally edited by an English speaking person before submission to make sure the English is of high quality. It is preferred that manuscript is professionally edited. A list of independent suppliers of editing services can be found at http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp. All services are paid for and arranged by the author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication

Abbreviations and symbols: Abbreviations should be in accordance with Guidelines laid down by the American Society of Microbiology. Unless they are in common usage (e.g. DNA), all terms must be displayed in full in the key words, and the first time that they appear in the abstract, the main text, tables and figures, followed by the abbreviation in parentheses. If an abbreviation is used in the body of figure or table only it must be defined in the figure legend or table footnotes. The symbol % is to be used for percent, h for hour, min for minute, and s for second. *In vitro* and *in vivo* are to be italicized. Use only standard abbreviations. All units will be metric. Use no roman numerals in the text. In decimals, a decimal point, and not a comma, will be used. In cases of doubt, the spelling orthodoxy of *Webster's Third New International Dictionary* will be adhered to.

Scientific Names: Proper names of bacteria should be binomial and should be singly underlined in the typescript. The full proper name (e. g. *Streptococcus sanguis*) must be given upon first mention. The generic name may be abbreviated thereafter with the first letter of the genus (e. g. *S. sanguis*). If abbreviation of the generic name could cause confusion, the full name should be used. If the vernacular form of a genus name (e. g. streptococci) is used, the first letter of the vernacular name is not capitalized and the name is not underlined. Use of two letters of the genus (e. g. *Ps.* for *Peptostreptococcus*) is incorrect, even though it might avoid ambiguity. With regard to drugs, generic names should be used instead of proprietary names.

It is strongly recommended that all abbreviations be introduced in the first paragraph in Materials and Methods. Alternatively, define each abbreviation and introduce it in parentheses the first time it is used; e.g., "Cultures were grown in Eagle minimal essential medium (MEM)." Generally, eliminate abbreviations that are not used at least three times in the text (including tables and figure legends).

5.3. Structure: All manuscripts submitted to the Journal of Periodontal Research should include: Title page, abstract, main text, references and tables, figures and figure legends were appropriate.

Title Page: should contain the title of the article, name(s) of the author(s), initials, and institutional affiliation(s), and the name and complete mailing address, including email address, of the author responsible for correspondence. We accept only one corresponding author per manuscript and in case of co-correspondence a foot note will be added indicating 'Both the authors have contributed equally to the work'. The author must list 4 keywords for indexing purposes.

Abstract: The abstract should consist of 1) the objective 2) the background data discussing the present status of the field 3) methods 4) results 5) conclusion.

Main Text of Original Research Articles

Introduction: Summarize the rationale and purpose of the study, giving only strictly pertinent references. Do not review existing literature extensively.

Material and methods: Materials and methods should be presented in sufficient detail to allow confirmation of the observations. Published methods should be referenced and discussed only briefly, unless modifications have been made.

Results: Present your results in a logical sequence in the text, tables, and illustrations. Do not repeat in the text all of the data in the tables and illustrations. Important observations should be emphasized.

Discussion: Summarize the findings without repeating in detail the data given in the Results section. Relate your observations to other relevant studies and point out the implications of the findings and their limitations. Cite other relevant studies.

Main Text of Reviews, Short Communications and Meeting Reports

These need not follow the usual divisions.

Acknowledgements: Acknowledge only persons who have made substantive contributions to the study. Authors are responsible for obtaining written permission from everyone acknowledged by name because readers may infer their endorsement of the data and conclusions. Sources of financial support must be acknowledged.

5.4. References: References should be numbered consecutively in the order in which they appear in the text, and should be kept to a pertinent minimum. References should include the beginning and ending page numbers. Identify references in the text, tables, and figure legends by arabic numerals in superscript format. References cited only in the tables or figure legends should be numbered in accordance with a sequence established by the first notation of that figure or table in the text. Use the style of the examples below, which is based on *Index Medicus*. Manuscripts accepted but not published may be cited in the reference list by placing "in press" after the abbreviated title of the journal. Abstracts and manuscripts not yet accepted may be cited in full in the text but not in the reference list. References must be verified by the author(s) against the original documents.

We recommend the use of a tool such as **Reference Manager** for reference management and formatting. Reference Manager reference styles can be searched for here: <http://refman.com/downloads/styles>

Examples:

(1) *Standard journal article*

(List all authors up to 6; for 7 or more list the first 3 and add "et al.") Dockrell H, Greenspan JS. Histochemical identification of T- cells in oral lichen planus. *Oral Surg* 1979; 48: 42-49. Thomas Y, Sosman J, Yrigoyen O, et al. Functional analysis of human T- cell subsets defined by monoclonal antibodies. I. Collaborative T-T interactions in the immunoregulation of B-cell differentiation. *J Immunol* 1980; 125: 2402-2405.

(2) *Corporate author*

The Royal Marsden Hospital Bone- Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone- marrow graft without preconditioning in post- hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2: 628-630.

(3) *No author given*

Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas [Editorial]. *Br Med J* 1981; 283: 628-635.

(4) *Journal supplement*

Mastri AR. Neuropathology of diabetic neurogenic bladder. *Ann Intern Med* 1980; 92 (2 pt 2): 316- 324. Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. *Blood* 1979; 54 (suppl 1): 26- 28.

(5) *Journal paginated by issue*

Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. *Hosp Pract* 1981; 16 (Sep): 24-29.

(6) *Personal author(s)*

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response* , 5th edn. New York: Harper Row, 1984:406-420.

(7) *Editor, compiler, chairman as author*

Dausset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973: 12-18.

(8) *Chapter in a book*

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease* . Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-480.

(9) *Published proceedings paper*

DePont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. *Proceedings of 3rd Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology*. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974: 44-50.

(10) *Agency publication*

Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States - 1975. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1978; DHEW publication no. (PHS) 78-1785. (Vital and health statistics; series 13; no. 34.)

(11) *Dissertation or thesis*

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Berkeley, CA: University of California, 1965. 156pp. Dissertation.

5.5. Tables, Figures and Figure Legends

Tables: Tables should be numbered consecutively with arabic numerals. Use titles which are self explanatory. Due regard should be given to the proportions of the printed page.

Figures: All figures should clarify the text and their number should be kept to a minimum. Details must be large enough to retain their clarity after reduction in size. Illustrations should preferably fill a single column width (54 mm) after reduction, although in some cases 113 mm (double column) and 171 mm (full page) widths will be accepted. Micrographs should be designed to be reproduced without reduction, and they should be dressed directly on the micrograph with a linear size scale, arrows, and other designators as needed.

Preparation of Electronic Figures for Publication: Although low quality images are adequate for review purposes, print publication requires high quality images to prevent the final product being blurred or fuzzy. Submit EPS (lineart) or TIFF (halftone/photographs) files only. MS PowerPoint and Word Graphics are unsuitable for printed pictures. Do not use pixel-oriented programmes. Scans (TIFF only) should have a

resolution of 300 dpi (halftone) or 600 to 1200 dpi (line drawings) in relation to the reproduction size (see below). EPS files should be saved with fonts embedded (and with a TIFF preview if possible).

For scanned images, the scanning resolution (at final image size) should be as follows to ensure good reproduction: lineart: >600 dpi; half-tones (including gel photographs): >300 dpi; figures containing both halftone and line images: >600 dpi.

Further information can be obtained at Wiley Blackwell's guidelines for figures: <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>.

Check your electronic artwork before submitting it: <http://authorservices.wiley.com/bauthor/eachecklist.asp>.

Permissions: If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publishers.

5.6. Supporting Material: Supporting Material, such as data sets or additional figures or tables, that will not be published in the print edition of the journal, but which will be viewable via the online edition, can be submitted. It should be clearly stated at the time of submission that the Supporting Material is intended to be made available through the online edition. If the size or format of the Supporting Material is such that it cannot be accommodated on the journal's Web site, the author agrees to make the Supporting Material available free of charge on a permanent Web site, to which links will be set up from the journal's website. The author must advise Wiley Blackwell if the URL of the website where the Supporting Material is located changes. The content of the Supporting Material must not be altered after the paper has been accepted for publication.

The availability of Supporting Material should be indicated in the main manuscript by a paragraph, to appear after the References, headed 'Supporting Material' and providing titles of figures, tables, etc. In order to protect reviewer anonymity, material posted on the authors Web site cannot be reviewed. The Supporting Material is an integral part of the article and will be reviewed accordingly.

6. AFTER ACCEPTANCE

Upon acceptance of a paper for publication, the manuscript will be forwarded to the Production Editor who is responsible for the production of the journal.

6.1 Proof Corrections: Authors will receive an e-mail notification with a link and instructions for accessing HTML page proofs online. Page proofs should be carefully proofread for any copyediting or typesetting errors. Online guidelines are provided within the system. No special software is required, most common browsers are supported. Authors should also make sure that any renumbered tables, figures, or references match text citations and that figure legends correspond with text citations and actual figures. Proofs must be returned within 48 hours of receipt of the email. Return of proofs via e-mail is possible in the event that the online system cannot be used or accessed.

6.2. Early Online Publication Prior to Print: The Journal of Periodontal Research is covered by Wiley Blackwell's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles means that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

6.3. Production Tracking: Online production tracking is available for your article through Wiley Blackwell's Author Services. Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a

6.4 Cover Image Submissions : This journal accepts artwork submissions for Cover Images. This is an optional service you can use to help increase article exposure and showcase your research. For more information, including artwork guidelines, pricing, and submission details, please visit the **Journal Cover Image** page.

6.5. Video Abstracts: A video abstract can be a quick way to make the message of your research accessible to a much larger audience. Wiley and its partner Research Square offer a service of professionally produced video abstracts, available to authors of articles accepted in this journal. You can learn more about it at www.wileyauthors.com/videoabstracts. If you have any questions, please direct them to videoabstracts@wiley.com.

7. Data Protection: By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and

publication. The publication and the publisher recognize the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services, and have practices in place to ensure that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. You can learn more at <https://authorservices.wiley.com/statements/data-protection-policy.html>.

8. Offprints: If you wish to purchase additional printed copies of your article, please click on the link and follow the instructions provided: www.sheridan.com/wiley/eoc

Anexo 7



Author Guidelines

Journal of Periodontology Author Instructions

Manuscript Categories

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

The *Journal of Periodontology* accepts manuscript submissions online at [ScholarOne Manuscripts](#). To start a new submission, enter the Author Center and click "Start New Submission" in the left menu box. Details regarding each submission step are located at the top of the page in ScholarOne Manuscripts. Authors should prepare manuscripts in accordance with the instructions below. Failure to do so may result in delays or manuscript unsubmission.

MANUSCRIPT CATEGORIES AND SPECIFIC FORMATS

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

ORIGINAL ARTICLES

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

Format

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

Abstract

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

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

implications.

Introduction

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

Materials and Methods

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

Results

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

Discussion

New and possible important findings of the study should be emphasized, as well as any conclusions that can be drawn. The Discussion should compare the present data to previous findings. Limitations of the experimental methods should be indicated, as should implications for future research. New hypotheses and clinical

recommendations are appropriate and should be clearly identified. Recommendations, particularly clinical ones, may be included when appropriate.

Format

Case Series must be limited to 2,000 to 3,000 words (excluding the abstract, references, and figure legends). The reference list should not exceed 50 references, and the total combined number of figures and tables must be six or fewer. Multi-panel figures are acceptable.

Abstract

Case Series should be submitted with a structured abstract, consisting of no more than 250 words and the following four paragraphs:

- Background: Describes the clinical situation being discussed.
- Methods: Describes the clinical procedures (surgical and non-surgical) performed.
- Results: Describes the clinical results.
- Conclusion(s): Reports what authors have concluded, specifically clinical implications in practice situations.

Introduction

This section should include a critical review of the pertinent literature.

Case Description and Results

This section describes the cases, including all relevant data. For ease of presentation, tables describing longitudinal data in a chronological form may be useful. Carefully selected, high-quality clinical photographs in full color, as well as radiographs, are encouraged.

Discussion

This should include findings, put into perspective with respect to the field and literature. Unique arguments and new information gained should be summarized. Consideration of the clinical significance of the cases should be emphasized in all sections.

GUEST EDITORIALS

Guest Editorials may be invited or may be submitted from authorities in certain areas as a means of offering their perspective on one or more articles published in the *Journal of Periodontology*, or on other items of interest to the readership.

LETTERS TO THE EDITOR

Letters may comment on articles published in the *Journal of Periodontology* and should offer constructive criticism. If a letter comments on a published article, the author(s) will be provided 30 days to respond to the observations.

Letters to the Editor may also address any aspect of the profession, including education and training, new modes of practice, and concepts of disease and its management.

Letters should be brief (<1,000 words), focused on one or a few specific points or concerns, and can be signed by no more than five individuals.

Citations should be handled as standard references.

GENERAL FORMAT

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

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

Figures should not be embedded in the manuscript. Please see the *Journal of Periodontology* [Digital Art Guidelines](#) for more information on submitting figures.

Authors should retain a copy of their manuscript for their own records.

SEARCH ENGINE OPTIMIZATION

For tips on Search Engine Optimization (SEO) and article discovery, please see our [SEO guide](#).

TITLE PAGE

The title page should contain:

1. a concise but informative title;
2. first name, middle initial, and last name of each author, with the highest academic degree and the current institutional affiliation, including department, for each (please use footnote symbols in the sequence *, †, ‡, §, ||, ¶, #, **, etc. to identify authors and their corresponding institutions);
3. disclaimers, if any;

4. the name and address (including fax number and e-mail) of the author responsible for correspondence (please indicate whether fax number and e-mail can be published);
5. word count and number of figures, tables, and references in the manuscript;
6. a short running title of no more than 60 characters, including spaces;
7. a one-sentence summary describing the key finding(s) from the study.

KEY WORDS

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

ACKNOWLEDGMENT(S) AND CONFLICTS OF INTEREST

Acknowledgment(s)

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

Conflicts of Interest

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

Authors are required to submit:

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

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

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

Example of Conflict of Interest Statement

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

REFERENCES

References should be numbered consecutively in the order in which they appear in the text. A journal, magazine, or newspaper article should be given only one number; a book should be given a different number each time it is mentioned, if different page numbers are cited. All references are identified, whether they appear in the text, tables, or legends, by Arabic numbers in superscript. Journal title abbreviations should be those used by the U.S. National Library of Medicine. If you are uncertain about the correct abbreviation for a journal title, please search for the journal at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>.

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

Journals

1. Standard journal reference. Note: list all authors if six or fewer; when seven or more, list only first three and add et al. Kurita-Ochiai T, Seto S, Suzuki N, et al. Butyric acid induces apoptosis in inflamed fibroblasts. *J Dent Res* 2008;87:51-55.
 2. Corporate author. Federation Dentaire Internationale. Technical report no. 28. Guidelines for antibiotic prophylaxis of infective endocarditis for dental patients with cardiovascular disease. *Int Dent J* 1987;37:235.
 3. Journal paginated by issue. Card SJ, Caffesse RG, Smith BA, Nasjleti CE. New attachment following the use of a resorbable membrane in the treatment of periodontitis in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1989;9(1):59-69.
 4. Non-English-language titles translated into English. Buchmann R, Khoury F, Hesse T, Müller RF, Lange DE. Antimicrobial therapy of peri-implant disease (in German). *Z Zahnärztl Implantol* 1996;12:152-157.
- Books and Other Monographs**
5. Personal author(s). Tullman JJ, Redding SW. *Systemic Disease in Dental Treatment*. St. Louis: The CV Mosby Company; 1983:1-5.
 6. Chapter in a book. Rees TD. Dental management of the medically compromised patient. In: McDonald RE, Hurt WC, Gilmore HW, Middleton RA, eds. *Current Therapy in Dentistry*, vol. 7. St. Louis: The CV Mosby Company; 1980:3-7.
 7. Agency publication. Miller AJ, Brunelle JA, Carlos JP, Brown LJ, Loë H. Oral Health of United States Adults. Bethesda, MD: National Institute of Dental Research; 1987. NIH publication no. 87-2868.
 8. Dissertation or thesis. Teerakapong A. Langerhans' cells in human periodontally healthy and diseased gingiva. [Thesis]. Houston, TX: University of Texas; 1987. 92 p.

Electronic Citations

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

9. Online-only article. Rasperini G, Acunzo R, Limiroli E. Decision making in gingival recession treatment: Scientific evidence and clinical experience. *Clin Adv Periodontics* 2011;1:41-52. doi:10.1902/cap.2011.100002.
10. Ahead of print. McGuire MK, Scheyer ET, Nevins M, et al. Living cellular construct for increasing the width of keratinized gingiva. Results from a randomized, within-patient, controlled trial [published online ahead of print March 29, 2011]. *J Periodontol*; doi:10.1902/jop.2011.100671.
11. Web sites. Centers for Disease Control and Prevention. Periodontal Disease. Available at: <https://www.cdc.gov/oralhealth/conditions/periodontal-disease.html>.

TABLES

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

FIGURES

Please see the *Journal of Periodontology's* [Digital Art Guidelines](#) for detailed instructions on submitting high-quality images.

FOOTNOTES

Footnotes should be used only to identify author affiliations; to explain symbols in tables and illustrations; and to identify manufacturers of equipment, medications, materials, and devices. Use the following symbols in the sequence shown: *, †, ‡, §, ||, ¶, #, **, ††, etc.

SUPPORTING INFORMATION

The *Journal of Periodontology* includes supplementary/supporting information in the online Journal. All supplementary material should be called out in the text.

Supplementary Figures and Tables

Journal of Periodontology articles are limited to a combined total of six figures and tables in the print publication. Any additional figures and tables should be submitted as supplementary files. Each supplementary figure or table should be submitted as a separate file. Please follow the guidelines regarding resolution, format, etc. for printed figures (see **Figures** above) and tables (see above) when preparing supplementary figures and tables. In summary, each figure, table, or multimedia file should be uploaded separately and the file names should clearly identify the file (i.e., SupplementaryFigure1.tif, SupplementaryTable1.xls, etc.). If file size limitations prevent you from uploading your supplemental material, please e-mail jerry@perio.org.

Supplementary Videos

The *Journal of Periodontology* publishes short videos to supplement a paper when appropriate. Most standard video formats are accepted. Videos should be edited to remove extraneous material. Authors should adhere to OSHA regulations when preparing their videos. Please e-mail julie@perio.org for information on how to submit

videos. If your video is accepted for publication, all authors will need to submit a video copyright form. This form can be found on ScholarOne Manuscripts in the upper right-hand corner under "Instructions & Forms." Authors can create video abstracts for their articles through Wiley's partnership with Research Square. Visit the [Wiley](#) and [Research Square](#) websites for more information about this video option. Authors are also welcome to create and submit their own videos.

STYLE

Please follow the guidelines below when preparing a manuscript:

- Be sure to put the genus and species of an organism and journal names in the reference section in italics.
- Do not italicize common Latin terms such as *in vitro*, *in vivo*, *e.g.*, or *i.e.*
- Use a block style; do not tabulate or indent material.
- Refer to the newest edition of the [Glossary of Periodontal Terms](#) published by the American Academy of Periodontology for preferred terminology.
- Authors are encouraged to use the disease classification as outlined in the [Annals of Periodontology, volume 4](#) (1999 International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions).
- Create equations as text, treating any mathematical symbols as special characters and assigning them the Symbol font.
- Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units or their decimal multiples. Temperatures should be given in degrees Celsius and blood pressure in millimeters of mercury. All hematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Description of teeth should use the American Dental Association (i.e., Universal) numbering system.
- Statistical methods should be described such that a knowledgeable reader with access to the original data could verify the results. Wherever possible, results should be quantified and appropriate indicators of measurement error or uncertainty given. Sole reliance on statistical hypothesis testing or normalization of data should be avoided. Data in as close to the original form as reasonable should be presented. Details about eligibility criteria for subjects, randomization, methods for blinding of observations, treatment complications, and numbers of observations should be included. Losses to observations, such as dropouts from a clinical trial, should be indicated. General-use computer programs should be listed. Statistical terms, abbreviations, and symbols should be defined. Detailed statistical, analytical procedures can be included as an appendix to the paper if appropriate.

AUTHORSHIP

Individuals identified as authors must meet all of the following criteria established by the International Committee of Medical Journal Editors: 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition, analysis, or interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; 3) final approval of the version to be published; and 4) agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Once the *Journal of Periodontology* has received a manuscript, any changes in authorship must be e-mailed to jerry@perio.org and must contain the signature of the author who has been added or removed from the paper. Authors who are added must submit a conflict of interest and financial disclosure form (see below).

Conflict of Interest and Financial Disclosure Form

A conflict of interest and financial disclosure form must be submitted by each author. A link to this electronic form will be e-mailed to each author after manuscript submission. Due to this, **all authors are required to have accounts with valid e-mail addresses in [ScholarOne Manuscripts](#)** and be listed as authors for the submitted paper. Submitting authors are able to create accounts for co-authors.

PRODUCT IDENTIFICATION

Use of brand names within the title or text is not acceptable, unless essential when the paper is comparing two or more products. When identification of a product is needed or helpful to explain the procedure or trial being discussed, a generic term should be used and the brand name, manufacturer, and location (city/state/country) cited as a footnote.

REVISED MANUSCRIPTS

Revised manuscripts should be submitted online at [ScholarOne Manuscripts](#) by the same author who submitted the original manuscript. Authors have 30 days to submit a revision. Revisions should adhere to the same requirements as original submissions. Additionally:

1. A detailed response to each reviewer comment for the original manuscript should be included. This response should also describe what changes were made in the manuscript to address each comment in the reviews.
2. Only the most recent version of each file should be uploaded. You may have to delete older files from the Author Center.
3. **Please Any modified or added text must be highlighted in yellow in the revised manuscript.**
4. Figures and tables should be resubmitted with revised manuscripts, even if they were not revised.

REVIEW PROCESS

Peer Review

The *Journal of Periodontology* is a peer-reviewed publication. All manuscripts are submitted to a minimum of two reviewers and, when appropriate, to a statistical reviewer. Authors are given reviewer comments and additional information or observations as the Editor believes would be helpful. Revised manuscripts are due within 30 days of receipt of the Editor's communication.

MANUSCRIPT ACCEPTANCE

All manuscripts accepted for publication become the property of the American Academy of Periodontology. If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to log in to Author Services where, via the Wiley Author Licensing Service (WALS), they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper. Once all forms are received by the editorial office, an unedited version of the accepted manuscript will appear online ahead of print on the journal's website. Once a manuscript is online ahead of print, it is fully citable based on the Digital Object Identifier (DOI) assigned to the manuscript. Manuscripts will be copyedited, published online, and printed in an issue of the *Journal of Periodontology* approximately 4 to 6 months after acceptance.

Copyright Transfer Agreement (CTA)

If the OnlineOpen option is not selected, the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the [Copyright FAQs](#).

OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected, the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

- Creative Commons Attribution Non-Commercial License
- Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License
- Research Councils UK (RCUK) and Wellcome Trust authors will use the Creative Commons Attribution License

Please visit the terms and conditions of these open access agreements [here](#).

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK), you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and RCUK requirements. For more information on this policy and the journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

Reprints

Corresponding authors may purchase reprints at the time pages are received for proofreading.

Funding Agency Requirements

Consistent with current policies, authors who have papers based on funded research accepted for publication in the *Journal of Periodontology* may make their final accepted paper or published article available to agency depositories. However, authors should indicate that the paper may not be released publicly until 12 months following final publication in an issue.

Authors are responsible for complying with all funding agency requirements.

QUESTIONS

Inquiries regarding current submissions should be sent to: Editorial Specialist, Journal of Periodontology, 737 North Michigan Avenue, Suite 800, Chicago, IL 60611-6660. Telephone: 312/573-3255; e-mail: jerry@perio.org.

Production queries regarding accepted papers can be emailed to jperprod@wiley.com.

AAP Members: If you haven't already logged in at the AAP website, please log in above to allow journal access.