

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
Curso de Mestrado em Odontologia

Ana Maria Fernandes Martins

**Avaliação dos níveis de IL-6 na saliva de pacientes em hemodiálise após
o tratamento periodontal.**

São Paulo
2021

Ana Maria Fernandes Martins

Avaliação dos níveis de IL-6 na saliva de pacientes em hemodiálise após o tratamento periodontal.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de mestrado da Universidade Santo Amaro (UNISA), como requisito parcial para obtenção título de mestre em implantodontia.
Orientadora: Prof. Dra. Débora Pallos

**São Paulo
2021**

M341a Martins, Ana Maria Fernandes

Avaliação dos níveis de IL-6 na saliva de pacientes em hemodiálise após o tratamento periodontal / Ana Maria Fernandes Martins. – São Paulo, 2021.

42 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Santo Amaro, 2021.

Orientador: Prof^a Dr^a Debora Pallos.

1. Insuficiência renal crônica. 2. Inflamação. 3. Marcadores. 4. Saliva. 5. Interleucina-6. I. Pallos, Debora, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

Elaborada por Maria Lucélia S Miranda – CRB 8 / 7177

Ana Maria Fernandes Martins

Avaliação dos níveis de IL-6 na saliva de pacientes em hemodiálise após o tratamento periodontal.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de mestrado da Universidade Santo Amaro (UNISA) como requisito parcial para obtenção do título de mestre em implantodontia.
Orientadora: Prof. Dra. Débora Pallos

São Paulo 2021

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Prof.Dr

Prof.Dr

Conceito Final:_____

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho...

a minha família que nunca mediu esforços para me apoiar durante essa jornada, em especial aos meus pais Joaquim e Ana Lúcia, minha irmã Juliana e a minha avó Maria Cândida.

AGRADECIMENTO

Agradeço...

Primeiramente a Deus que me concedeu a vida e a oportunidade de realizar o sonho de fazer mestrado.

Deixo aqui registrado a minha gratidão as professoras Débora Pallos e Yeon Jung Kim que não mediram esforços para que este trabalho acontecesse.

Agradeço ao Professor Paulo Henrique Braz-Silva pela ajuda sem a qual esse trabalho não teria sido concluído.

Agradeço a Universidade Santo Amaro pela bolsa que recebi para poder realizar o curso de mestrado.

EPÍGRAFE

Devemos ser a mudança que queremos ver no mundo.

Mahatma Gandhi

RESUMO

Introdução: A insuficiência renal crônica (IRC) é uma alteração na estrutura dos rins que leva à perda progressiva da função renal. Interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel fundamental nas vias de patogênese periodontal e reabsorção óssea, está também diretamente associada a condições sistêmicas do paciente. **Objetivo:** avaliar os níveis de IL-6 na saliva de pacientes em hemodiálise após o tratamento periodontal. **Material e Método:** Foi realizada anamnese nos pacientes do setor de Hemodiálise Medirim, município de Cariacica, estado do Espírito Santo. Após critérios de exclusão, selecionamos 30 pacientes dos quais 19 participantes receberam tratamento periodontal de raspagem, alisamento radicular e orientações específicas de cuidados de higiene, com o intuito de diminuir a taxa de inflamação gengival. Foi realizado exame minucioso periodontal onde foi mensurado índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem e perda de inserção e foi colhido amostra de saliva para mensurar níveis de IL-6 e os índices de doença periodontal (baseline- T0). Foram realizadas novas coletas de dados periodontais e de amostras salivares após 30 dias que denominamos T1, após 90 dias que denominamos T2 e após 120 dias que denominamos T3. As amostras de saliva foram congeladas e os dados periodontais agrupados e organizados. A quantificação da IL-6 foi pelo método Elisa (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática) onde foi mensurada os níveis de IL-6 presentes na saliva nos 4 tempos coletados. **Resultados:** os níveis de IL-6 e as mensurações de profundidade de sondagem não apresentaram diferença significativa nos quatro tempos do estudo. Os índices gengivais e índice de placa tiveram regressão após o tratamento periodontal apresentando a diferença mais significativamente entre os grupos ($p < 0,0001$ e $p < 0,0001$ respectivamente). Concluímos que os níveis de IL-6 no período analisado na saliva não foram influenciados pelos efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico nesta população.

Palavras chave: Insuficiência renal crônica; Inflamação; Marcadores; Saliva, Interleucina-6.

ABSTRACT

Introduction: Chronic renal failure (CRF) is an alteration in the structure of the kidneys that leads to a progressive loss of renal function. Interleukin 6(IL-6) which is a pro-inflammatory cytokine that plays a fundamental role in the pathways of periodontal pathogenesis and bone resorption, which is also directly associated with the patient's systemic conditions. **Objective:** To assess IL-6 levels in the saliva of hemodialysis patients after periodontal treatment. **Material and Method:** We performed anamnesis on patients from the Medirim Hemodialysis sector, municipality of Cariacica, Espírito Santo, after exclusion criteria, we selected 30 patients resulting in 19 participants who received periodontal treatment of scaling, root planing and specific guidelines for hygiene care, with the aim of decreasing the rate of gingival inflammation. A thorough periodontal examination was performed, where plaque index, gingival index, probing depth and attachment loss were measured, and a saliva sample was collected to measure levels of interleukin 6 and periodontal disease indices (baseline-T0). New periodontal data and salivary samples were collected after 30 days, called T1, after 90 days, called T2, and after 120 days, called T3. Saliva samples were frozen and periodontal data pooled and organized. IL-6 was quantified using the Elisa method (Enzymatic Immunoabsorbation Assay) where the levels of IL-6 present in saliva were measured in the 4 times we collected. **Result:** Interleukin 6 levels and probing depth measurements showed little difference in the four study times. The gingival indices and plaque index had great regression after periodontal treatment, showing the most significant difference between the groups in T0 and T1. We conclude that saliva interleukin 6 levels were not influenced by the effects of non-surgical periodontal treatment in this population.

Keywords: Chronic kidney failure; Inflammation; Biomarkes; Saliva, Interleukin-6

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVO	14
3. REVISÃO DE LITERATURA	15
4. MATERIAL E MÉTODO	24
4.1 ANÁLISE LABORATORIAL	24
4.2 ANÁLISE PERIODONTAL	25
4.3 ANÁLISE ELISA	25
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
5. RESULTADOS	28
5.1 TABELA 1	28
5.2 TABELA 2	28
5.3 FIGURA 1	29
5.4 FIGURA 2	29
5.5 FIGURA 3	30
6. DISCUSSÃO	31
7. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36
ANEXOS	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação quanto aos dados periodontais nos quatro tempos estudados (média e desvio padrão)

.....28

Tabela 2. Classificação quanto ao gênero dos pacientes.....28

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de doença renal crônica de acordo com os critérios populacionais analisados esteve por volta dos 3-6 milhões. Aproximadamente 100.000 recebem diálise no Brasil. Em relação a acesso ao tratamento, 0,05% da população brasileira realiza dialítica (MARINHO et al.; 2017).

Em 2018, o número total estimado de pacientes em diálise era de 133.464. As estimativas das taxas de prevalência e incidência de pacientes em tratamento dialítico por milhão da população (pmp) foram de 640 e 204, respectivamente, com aumentos médios anuais de 23,5 pmp e 6 pmp para prevalência e incidência, respectivamente. A mortalidade bruta anual foi de 19,5%. Dos pacientes 92,3% estavam em hemodiálise e 7,7% em diálise peritoneal, com 29.545 (22,1%) em lista de espera para o transplante (NEVES et.al.; 2020).

A insuficiência renal crônica (IRC) é uma alteração na estrutura dos rins que leva à perda progressiva da função renal. A principal função dos rins é a remoção de produtos residuais metabólicos, eletrólitos e água, quando essa filtração se encontra comprometida, ocorre um aumento do nível de ureia no sangue além de alterações sistêmicas como anorexia, náusea, vômito, pericardite, neuropatia periférica, e anormalidade do sistema nervoso central (PALLOS et al., 2015, KIM et al., 2017).

É uma doença sistêmica comum que reduz a capacidade de filtração glomerular renal, levando a uremia que é o termo designado para o acúmulo de substâncias que deveriam ter sido filtradas e excretadas pelos rins mas o comprometimento renal não permite tal excreção levando ao seu acúmulo no sangue, e a necessidade de o paciente realizar a hemodiálise. Além de suas alterações sistêmicas ocorrem alterações bucais tais aumentos dos níveis de ureia, potássio, fosfato e diminuição nos de cálcio e magnésio que alteram a composição salivar, diminuição do fluxo salivar, PH salivar se torna mais

alcalinos, aumenta a capacidade de tamponamento salivar e aumento da formação de cálculo (DIAS et al., 2007).

A doença periodontal é definida como uma infecção oral crônica e inflamação dos tecidos periodontais e induzida por biofilme, multifatorial e se caracteriza pela destruição dos tecidos do periodonto. Algumas espécies bacterianas se desenvolvem no biofilme oral na superfície dos dentes, como as espécies das *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*, que podem promover a ruptura da homeostase do tecido e a subsequente alteração disbiótica no biofilme subgengival. Essas bactérias podem causar não apenas alterações locais, mas também doenças sistêmicas como artrite reumatoide, doenças cardiovasculares, diabetes entre outras. (KOPIC et al., 2019; MINEAKI et al., 2019; BORILOVA et al., 2020).

A resposta imune de pacientes com doença periodontal (DP) está relacionada carga microbiana, devido ao fácil acesso que as bactérias e os mediadores inflamatórios têm à corrente sanguínea. A condição inflamatória crônica é uma das principais ligações entre a DP e doenças e condições sistêmicas (KOPIC et al., 2019).

A periodontite crônica (PC) foi considerada uma fonte potencial de aumento da carga inflamatória sistêmica e desnutrição em pacientes em diálise. A relação bidirecional entre doença renal crônica (DRC) e PC está associada à produção de fatores pró-inflamatórios e inflamatórios periodontais locais relacionados à resposta inflamatória e imunológica sistêmica do hospedeiro (YUE et al., 2020).

A colonização bacteriana comensal e patogênica nos tecidos da cavidade oral produz uma cascata de vias de sinalização pró-inflamatórias, em última análise, prejudicial aos tecidos do hospedeiro. A resolução da inflamação é um processo multifatorial que envolve a regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias, enquanto permite que os níveis bacterianos comensais voltem ao normal. Por causa da natureza complicada das bactérias comensais e da homeostase da saúde bucal, a ênfase da terapia odontológica deve colocar um foco renovado na limitação da inflamação destrutiva, e não apenas eliminar as bactérias.

O diagnóstico salivar é fácil, consiste em uma forma não invasiva de avaliar marcadores inflamatórios. Os níveis de citocinas inflamatórias podem ajudar a determinar a saúde subclínica de um paciente, mostrando a transição da saúde para a gengivite ou periodontite, antes da apresentação clínica (RUDICK et al., 2019).

Citocinas são pequenas proteínas de curta duração, que coordenam o desenvolvimento e a atividade do sistema imunológico, são divididas em famílias segundo a estrutura e especificidade e a composição de seus complexos de receptor (ROSE e JONH et al., 2018).

A IL-6 foi descoberta em 1986 e definida como um fator de estimulação de células B que promove a sua diferenciação em células produtoras de anticorpos. Os seus principais produtores são monócitos e macrófagos, mas também células T e B, hepatócitos, células endoteliais, fibroblastos, queratinócitos, células mesangiais e adipócitos, assim como várias células tumorais (UCIOCHWKI e DEMPKE; 2020).

A IL 6 é uma citocina pró-inflamatória e miocina anti-inflamatória, que tem a função de manter a homeostase. É codificada pelo gene de *IL 6* e contribui para a defesa do hospedeiro contra infecções. É secretada por células T e macrófagos para estimular a resposta imune, por exemplo, durante a infecção. Essas citocinas formam uma grande família de mediadores, que estão envolvidos na coordenação do sistema imunológico, mas também em muitas outras funções fisiológicas nos processos regenerativos, funções neurais, homeostase óssea e na regulação do metabolismo (SCHELLER et al., 2011; 2018, SCHELLER et al., 2011, TANAKA et al., 2018).

É uma proteína glicosilada de 21-28 kDa que tem a estrutura típica de feixe de quatro hélices característica de todas as citocinas do tipo IL-6. Na família das interleucinas 6 incluem IL-6, IL-11, fator inibidor de leucemia (LIF), oncostatina M (OSM), fator inibido ciliar (CNTF), cardiotropina-1 (CT-1), citocina semelhante à cardiotrofina e fator estimulador de neurotrofina-1 / células B estimulantes (NNT-1, neuropoietina (NPN), IL-27 e IL-31. O complexo receptor que coordena as atividades biológicas de IL-6 consiste na glicoproteína transmembrana de tipo I de ligação a IL-6 denominada IL-6R

(também designada CD126 ou gp80) e a proteína transdutora de sinal transmembrana de tipo I gp130 (CD130). (SCHELLER et al., 2011)

A IL-6 desempenha um papel fundamental nas vias de patogênese periodontal e tem sido consistentemente associada à migração de células inflamatórias e reabsorção óssea. Além disso, a IL-6 estimula a produção de substâncias de fase aguda inflamatória, como a proteína C Reativa (PCR), amiloide A sérico e fibrinogênio. Pacientes transplantados com periodontite, têm níveis séricos de IL-6 mais elevados do que pacientes transplantados sem periodontite. (MACHADO et al.,2020).

2. OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi de comparar os níveis de IL-6 na saliva de pacientes em hemodiálise antes da realização do tratamento periodontal (T0) com períodos após 30 dias de tratamento (T1), após 90 dias (T2), e após 120 dias (T3).

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doença Renal Crônica e Interleucina 6

A inflamação tem um papel fundamental na patogênese das complicações ateroscleróticas tanto para pessoas saudáveis quanto para pacientes em hemodiálise. Essas complicações são muito comuns em pacientes com doença renal em estágio terminal (ESRD) em hemodiálise. A proteína C reativa (PCR), a principal proteína de fase aguda, é monitorada como um marcador sistêmico de inflamação. A PCR está associada às causas de mortalidade cardiovascular em pacientes com ESRD em hemodiálise. As citocinas pró-inflamatórias são reguladoras da síntese de PCR hepática. As citocinas pró-inflamatórias podem ter seu nível sistêmico associado à resposta imune gerada pelos anticorpos específicos associados à doença periodontal. Fortes associações entre periodontite, valores elevados de PCR e função de neutrófilos no sangue periférico e níveis de IL-6 foram relatadas. Infecções orais foram associadas positivamente com aumento do risco de AVC. Em pacientes com ESRD em hemodiálise, foram associados a quantidade de PCR e as complicações ateroscleróticas (CRAIG et. al.; 2002).

O nível plasmático elevado de IL-6 é comumente observado em pacientes com DRC, é causado pelo aumento da geração resultante do estresse oxidativo, inflamação crônica e sobrecarga de fluidos. Por outro lado, a redução da depuração de IL-6 devido ao comprometimento da função renal também contribui para seu acúmulo. Nos pacientes com doença renal em estágio terminal (ESRD), a hemodiálise terapêutica e a diálise peritoneal estimulam ainda mais as respostas inflamatórias e aumentam a produção de IL-6 (SU et al., 2017).

OMRANI et al.,(2018) em sua meta-análise avaliaram os níveis séricos de IL-6 em receptores de transplante renal em comparação com controles saudáveis. Após análise de 615 estudos selecionaram 15 estudos com data entre 1994 a 2018. Dentro disso analisaram 1.035 receptores de transplante renal e 682 controles saudáveis. A perda da função renal pode

ser acelerada pelo aumento da IL-6 que desencadeia condições inflamatórias crônicas como a síntese de proteínas de fase aguda como a PCR, hipercoagulabilidade e aterosclerose. Além disso, o aumento usual dos sintomas inflamatório pode levar a sobrecarga de volume e estresse oxidativo. O nível de IL-6 sérico elevado em pacientes transplantados renal em comparação com o grupo controle e um indicador de que esse marcador pode ser usado para a avaliação da inflamação em pacientes transplantados renal.

3.2 Doença Renal Crônica X Periodontia

DIAS et al., (2007) analisaram em um estudo transversal, a prevalência de cárie dentária e a presença de placa bacteriana em pacientes com IRC submetidos à hemodiálise, no município de São Luís. Foram incluídos 107 pacientes, de ambos os sexos, com idades entre 20 e 87 anos, selecionados aleatoriamente. Estes foram divididos em três grupos, segundo o tempo em que faziam a hemodiálise, atribuídos em: entre 3 meses e < 1 ano, de 1 a 3 anos e acima de três anos. As médias e desvios padrão do IP nos grupos foram, respectivamente, $0,91 \pm 0,61$; $1,04 \pm 0,60$ e $1,25 \pm 0,67$. Quanto ao CPO-D destes grupos, as médias/desvios padrão foram $13,63 \pm 8,91$; $13,89 \pm 8,12$ e $16,79 \pm 7,31$. A amostra examinada apresentou um elevado índice CPO-D ($14,77 \pm 8,03$) Nos resultados não foram observadas diferenças significativas entre os centros de hemodiálise centros de referência da cidade (Pró-Renal, Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão - HUUFMA e Centro de Nefrologia e Hipertensão Arterial - CENEFRON) e os tempos de tratamento em hemodiálise. Concluíram que o tempo de tratamento da doença renal não interferiu nas condições bucais dos pacientes.

BAYAKTA et al., (2008) analisaram e compararam os parâmetros periodontais em pacientes com (IRC) em terapia de diálise peritoneal (DP) com um grupo de pacientes em tratamento de (HD) e controles saudáveis (C) Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre a distribuição de idade e sexo entre DP, HD e grupos C. Também não houve

significante diferença entre as médias de tempo em diálise de DP e grupos HD. O acúmulo de placa dos pacientes com DP e HD não alcançou um nível patológico; no entanto, ainda era mais elevado do que o grupo C. O acúmulo de placa foi maior no grupo HD do que o grupo PD em uma proporção bem pequena não sendo relevante estatisticamente. Analisando as avaliações do estado periodontal de índice de placa, sangramento gengival, acúmulo de cálculo e placa e profundidade da bolsa de sondagem chegaram à conclusão que pacientes em diálise peritoneal com insuficiência renal crônica são mais propícios ao desenvolvimento de periodontite do que os pacientes em hemodiálise.

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) se dá pela alteração estrutural nos rins que se encontram com suas capacidades limitadas ou reduzidas, o que leva a um acúmulo de substâncias no sangue que deveriam ser filtradas e excretadas pelos rins. Esses pacientes podem ter suas respostas imunológicas suprimidas e suas concentrações séricas de IgA, IgM e IgG subnormais. PALLOS et al. em 2015 avaliaram por meio de amostras de saliva de pacientes renais crônicos os níveis de fatores imunológicos e inflamatórios comparando grupos com e sem HD. Demonstraram que indivíduos com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico apresentaram níveis significativamente mais elevados de IgG, IgA e PCR, em comparação com os grupos controle. Concluindo assim que a análise dos níveis de IgA, IgG, NO e PCR na saliva pode ser benéfica para o controle da doença renal.

3.3 Periodontite X Interleucina 6

A periodontite é uma doença complexa iniciada pela formação do biofilme microbiano nos dentes, o que desencadeia uma resposta imune levando a ativação e ação de mediadores inflamatórios e de células residentes no hospedeiro de que se não controlados a tempo causam a reabsorção óssea. Essa via de degradação óssea é ativada acionando os mediadores inflamatórios como as citocinas, quimosinas, metabólitos do

ácido araquidônico e enzimas proteolíticas. Os linfócitos B e T neutrófilos, monócitos e macrófagos são os responsáveis pelo início dessa resposta do hospedeiro. Na cascata inflamatória da periodontite as citocinas IL-1 e IL-6 ocupam lugar de destaque entre os mediadores. A patogênese da doença periodontal está sendo cada vez mais associada a várias doenças sistêmicas pela análise do seu genoma e a dos marcadores biológicos (YUCEL et al., 2013).

GEORGE et al., (2013) avaliaram 45 pacientes, destes 25 eram do grupo teste com periodontite crônica avançada generalizada e 20 no grupo controle com condições periodontais saudáveis para mensurar a interação da infecção periodontal com os distúrbios sistêmicos segundo a resposta do hospedeiro, e a relação com a quantidade de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 liberadas na corrente sanguínea e o efeito da terapia periodontal não cirúrgica nos níveis da interleucina 6 e PCR. Foram realizados exames periodontais completos nos pacientes. O valor médio de IL-6 após a terapia foi de 5,99 pg / ml. O teste *t* pareado de *Student* mostrou diferença estatisticamente significativa entre os níveis médios de IL-6 do grupo de teste e do grupo controle uma redução de 13,85 pg / ml para 5,99 pg / ml após a terapia ($P < 0,001$). Todos os pacientes do grupo de teste mostraram uma diminuição nos níveis de IL-6 após a terapia. Isso aponta para o fato de que o aumento nos valores de IL-6 nesses pacientes poderia ser atribuído à gravidade da periodontite. O rápido declínio nos níveis de IL-6 pode ser devido à sua meia-vida plasmática curta. Concluíram que a periodontia grave contribui com a inflamação sistêmica e que o tratamento periodontal causa redução nos níveis de citocinas IL-6.

ZHAO et al.; (2014) avaliaram 102 pacientes em HD e 204 pacientes controle. Não houve diferença significativa entre os grupos HD e controle quanto aos dados demográficos e número de dentes remanescentes. O índice periodontal comunitário (IPC) e a perda de inserção clínica (PIC) apresentaram diferenças estatísticas ($P < 0,001$). Os resultados da perda óssea periodontal indicaram que os pacientes submetidos à HD tinham significativamente mais (perda óssea periodontal nos primeiros pré-molares e primeiros molares inferiores do que os pacientes do grupo controle ($P < 0,01$). A distância da

junção cimento-esmalte à crista alveolar medida por meio da tomografia computadorizada de feixe cônico em pacientes em HD foi quase o dobro da observada nos pacientes do grupo controle ($P < 0,001$). Em comparação com a população saudável, a periodontite e a perda óssea periodontal foram significativamente mais graves nos pacientes dessa análise submetidos à HD.

KIM et al.; 2017 tiveram como objetivo desenvolver um perfil das condições periodontais de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise e seu risco periodontal. Para isso avaliou-se os parâmetros clínicos: índice da placa (PI), índice gengival (GI), profundidade de sondagem (PD), perda do nível clínico de inserção (CAL). A profundidade de sondagem e a CAL foram avaliadas nos locais méso-vestibular, vestibular, vestibular distal, méso-lingual, lingual e distal-lingual de cada dente, excluindo molares. Os pacientes foram divididos de acordo com a presença e gravidade da doença periodontal. Foram avaliados 107 pacientes, 37 (34,58%) apresentaram menor risco, 35 (32,71%) risco moderado e 35 (32,71%) alto risco. Não observamos diferença estatística entre os grupos ($p > 0,05$). A presença de infecção e inflamação pode facilitar a progressão da doença renal crônica, o que leva a necessidade de uma abordagem multidisciplinar preventiva e intervencionista, enfatizando a importância da saúde bucal.

KOZAK et al., (2020), relatam que a DP, é a segunda doença bucal mais comum no mundo. É uma doença crônica que afeta cerca de 10% da população. Vários fatores, como hábitos de fumar e ingerir álcool, bem como obesidade, mostrou estar intimamente relacionados ao seu desenvolvimento. A resposta imune no tecido periodontal se dá pela infiltração de linfócitos que produzem as citocinas pró-inflamatórias, potencializando o estado inflamatório e influenciada também pelo fator genético do paciente. A resposta do sistema imunológico à infecção bacteriana, provoca a produção de citocinas pró-inflamatórias, que induzem a diferenciação, maturação e proliferação de células específicas envolvidas no estado inflamatório. Nos tecidos periodontais, células imunes (macrófagos, linfócitos), células epiteliais e citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-18, IL-35, metaloproteinases de matriz (MMPs) e (TNF- α) podem gerar respostas imunes. Essas citocinas ativam várias vias de sinalização modulando

a atividade osteoclástica e a perda óssea alveolar. Além de estarem associados ao risco de DP, os polimorfismos do gene das citocinas podem também afetar a progressão da doença e sua gravidade. A (IL-6) é um fator quimioatraente de linfócitos secretado por uma ampla variedade de células, como linfócitos, mastócitos, eosinófilos e células epiteliais. A IL-6 desempenha um papel vital e importante na patogênese da DP, induzindo a diferenciação de osteoclastos e reabsorção óssea e inibindo a formação óssea.

3.4 Interleucina-6

HELLE et al., (1991) constataram a IL-6 como o principal mediador do processo inflamatório. Uma correlação nesses processos inflamatórios e os níveis elevados in vivo de IL-6 foram demonstrados no líquido sinovial e o soro da artrite reumatoide. A rapidez dos procedimentos de imunoensaio é uma vantagem, em relação aos outros testes que leva cerca de 3 dias. Foram realizados testes usando ELISA em amostras de soro de pacientes com várias doenças inflamatórias. Os resultados correlacionam-se muito bem com o ensaio B9. Não houve evidência de que quaisquer citocinas diferentes de IL-6 ou que as formas inativas de IL-6 foram reconhecidas. Proporções mais elevadas de IL-6 nos fluidos biológicos ou na sobrenadantes de células endoteliais exercem uma função anormal no peso molecular. O ELISA que foi usado no estudo se mostrou quase tão sensível como o ensaio biológico. Acredita-se assim que o Elisa pode substituir o ensaio biológico na maioria das vezes, devido a velocidade do Elisa e a correlação entre os dois. Observou-se também como vantagem extra que as drogas ou outros agentes que inibem o bioensaio, no Elisa não interferem com os resultados obtidos.

Citocinas como o hormônio do crescimento, prolactina, IL-6, G-CSF e eritropoietina pertencem à família de proteínas das citocinas quatro helicoidais A IL - 6 são citocinas que usam a subunidade do receptor de sinalização comum glicoproteína 130 kDa (gp130). Até o momento temos oito

citocinas nessa família que são IL-6, IL-11, fator neurotrófico ciliar (CNTF), fator inibidor de leucemia (LIF), oncostatina M (OSM), cardiotrofina 1 (CT-1), citocina semelhante a cardiotrofina (CLC) e IL-27. Os níveis de IL-6 no sangue de indivíduos saudáveis estão na faixa de 1–5 pg / mL. Os níveis de IL-6 aumentam milhares de vezes durante os estados inflamatórios. As IL-6 atuam na regulação da reação de fase aguda hepática, na estimulação das células B, na regulação do equilíbrio entre as células T, na regulação metabólica, e em muitas funções neurais (ROSE e JONH.; 2018).

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica e pode influenciar vários processos imunológicos e fisiológicos, como a geração de proteínas de fase aguda. Durante a infecção e inflamação, esses níveis podem aumentar para mais de 100 ng / mL o, a expressão de IL-6 deve ser rigidamente regulada na homeostase e na rápida indução de infecção, câncer ou autoimunidade, onde aumentos de IL-6 parecem ser melhores preditores da atividade da doença do que um aumento nos níveis de PCR (UCIOCHWKI e DEMPKE 2020).

3.5 DRC X Periodontite X Interleucina-6

KITAMURA et al., (2019) correlacionaram a gravidade da DP com um declínio na função renal, o que leva a DP a ser um importante fator de risco para a DRC. Independente da fase da doença renal deve-se considerar a imunossupressão desencadeada pelo tratamento, que tem atuação direta na DP, inflamação periodontal e aumento gengival. As infecções orais devem ser tratadas completamente antes da exposição à imunossupressão para candidatos à transplante renal. Em pacientes (ESRD) é lançado mão da terapia de substituição renal para melhor qualidade de vida do mesmo. Ressaltaram também a importância em pacientes renais crônicos da bacteremia causada por bactérias advindas da periodontite e os mediadores da inflamação, interleucina 6, (TNF- α) também podem ser introduzidos na corrente sanguínea. Além disso, células específicas associadas à DP podem produzir níveis

significativamente mais elevados de IL-6, porém foi relatado que a PCR sérica está elevada em pacientes com inflamação periodontal.

KOPIĆ et al., (2019) no seu estudo de corte transversal, incluíram um total de 80 pacientes (homens e mulheres maiores de 18 anos) com DRC, divididos em dois grupos de acordo com o estágio da doença renal: 40 pacientes no estágio V, em tratamento no mínimo há três meses compuseram o primeiro grupo (grupo HD). O segundo grupo era composto por 40 pacientes com DRC estágios III e IV (grupo controle). Todos os pacientes realizaram o exame periodontal, índice de placa e sangramento, profundidade de sondagem e recessão gengival (RG). Dados laboratoriais também foram coletados, incluindo PCR, além de amostras de sangue para (IL-6), (IL-17A) e (TNF- α). Os níveis de IL-6 (pg/ ml) antes da diálise foram significativamente maiores no grupo de hemodiálise em comparação ao grupo controle. Nos níveis séricos de citocinas testados, apenas IL-6 teve um nível estatisticamente significativamente mais alto no grupo de pacientes em HD. Os níveis elevados de IL-6 mostram que a carga inflamatória pode aumentar com o grau de comprometimento renal.

MIYAITA et al., (2019) relataram sobre o controle da saúde bucal que além de poder efetivamente prolongar a sobrevida e manter a saúde sistêmica de pacientes em diálise, são importantes para melhorar infecções e inflamações orais. Além do que, a deterioração dos tecidos bucais e periodontais subsequentemente leva a uma alta frequência e gravidade da DP. Adjunto ao fato que pacientes com inflamação ativa e/ ou DP grave são geralmente desconsiderados para realização de transplantes. Assim a manutenção da saúde bucal juntamente com o tratamento da DP são fundamentais para a manutenção da qualidade de vida, prevenção de várias condições patológicas e prolongamento da sobrevida em pacientes em diálise. Estudo traz uma correlação entre condições patológicas, incluindo doença cardiovascular, síndrome metabólica e pneumonia com a doença periodontal. Concluíram também que as doenças periodontais interferem diretamente na inflamação, na resposta imune e no estado nutricional de pacientes em diálise. As moléculas relacionadas à inflamação, como IL-6, IL-8, TNF- α demonstraram ser influenciadas pelas

condições periodontais, os níveis dessas citocinas em pacientes com doença periodontal foram significativamente maiores do que em controles saudáveis.

MACHADO et al., (2020) em uma revisão sistemática discorreram sobre a influência da periodontite nos níveis séricos de IL-6 pós-transplante (renal e cardíaco) em receptores de transplantados. A meta-análise evidenciou uma média de 2,55 pg / mL dos níveis séricos aumentados dessa citocina inflamatória em relação a pacientes saudáveis. Os pacientes transplantados com periodontite têm os valores ligeiramente aumentados de níveis séricos de IL-6 enquanto comparados a receptores de transplante sem periodontite, com uma média de 2,20 pg / mL acima. Os níveis séricos aumentados de IL-6 levam a uma maior destruição periodontal. Os três principais mecanismos responsáveis pelo impacto sistêmico da periodontite são: inflamação e lesão inflamatória, imunidade adaptativa e infecções metastáticas. Há evidências de qualidade moderada de que os níveis séricos de IL-6 estão aumentados nos indivíduos transplantados com periodontite em comparação com os casos sem periodontite. Portanto conclui-se que todo paciente transplantado com diagnóstico de periodontite deve ter seu tratamento bucal priorizado.

YUE et al.; (2020) em sua revisão sistemática tiveram como objetivo responder à questão: a terapia periodontal não cirúrgica, influencia a inflamação sistêmica e os marcadores metabólicos em pacientes em hemodiálise e/ou diálise peritoneal com periodontite crônica. Para isso em sua busca inicial com 308 títulos, afunilaram esse número para 5 revisões sistemáticas inclusas no artigo. O resultado demonstrou que o tratamento da periodontite, resultou em uma resposta inflamatória sistêmica crônica, reduzida em pacientes (ESRD). O controle da infecção periodontal resultou na diminuição da produção de mediadores pró-inflamatórios locais e pode ter efeitos positivos ao reduzir marcadores inflamatórios sistêmicos em pacientes renais crônicos. Concluíram que a cirurgia e terapia periodontal não cirúrgica reduz moderadamente os níveis séricos de hs-PCR em pacientes em hemodiálise (HD) e/ou transplantado renal, mas não tiveram alterações significativamente os níveis de IL-6 ou albumina.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no setor de Hemodiálise Medirim, município de Cariacica, estado Espírito Santo. O estudo clínico realizou a avaliação do tratamento periodontal de pacientes que realizam hemodiálise. É um estudo longitudinal e intervencional.

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa -UNISA CAAE: 45478615.1.0000.0081 (Anexo 1). Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) informado por escrito para participação no estudo e ciência de seus benefícios (Anexo 2).

Os critérios para inclusão no estudo foram: o paciente ter tempo disponível para realizar os tratamentos, estar fazendo hemodiálise e ter o mínimo de 10 dentes presentes na cavidade bucal.

Como critério de exclusão foram adotados seguintes fatores: desdentados, ter realizado tratamento periodontal no último semestre, ser portador do vírus HIV, Hepatite C ou B, ser fumante, estar gestante ou lactante e apresentar somente gengivite.

4.1. ANÁLISE PERIODONTAL

Os parâmetros periodontais foram realizados por periodontistas experientes.

Para a verificação da credibilidade dos dados, foi realizada a repetição dos exames periodontais em uma amostra de 10% dos pacientes para se obter a confiabilidade diagnóstica inter e intra examinador exigida pelo score Kappa, cujo resultado foi $>0,90$.

A profundidade de sondagem e a perda do nível clínico de inserção foram analisados nos sítios méso-vestibular, vestibular, vestibular distal, méso-lingual, lingual e distal-lingual com a utilização de sonda

periodontal manual tipo Williams. A profundidade a sondagem (PS) foi mensurada da margem gengival livre até a base da bolsa periodontal. O nível clínico de inserção (NCI) foi obtido de todos os 6 sítios examinados por meio da medida da distância da junção esmalte-cimento (JEC) até a margem gengival (MG) somando à medida da PS.

Foi considerado também o sangramento gengival, a presença de placa bacteriana após vinte segundos da obtenção da sondagem periodontal, e biofilme, ausente e presente durante o exame periodontal. Os dois com marcações dicotômicas e em quatro sítios (vestibular, mesial, distal e lingual/palatino).

O tratamento periodontal não cirúrgico foi executado com o uso de ultrassom e instrumentos manuais para a raspagem supra e sub gengival e alisamento radicular de todos os dentes. Todos os pacientes receberam a orientação de higiene específicas para o controle de placa com o detalhamento sobre escovação e cuidados como o uso do fio dental.

4.2 COLETA DAS AMOSTRAS DE SALIVA E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS

Amostras de saliva foram coletadas na clínica, previamente ao exame dentário, não houve ingestão de alimentos ou líquidos antes da realização da coleta das amostras. A quantidade mínima de saliva coletada para cada paciente foi de 5ml, colocados em um tubo de coleta previamente marcado. As amostras foram transferidas para tubos de 50ml após a coleta e transferidas para os tubos de análises; as amostras foram congeladas a -20 C° para posterior análise.

Os exames periodontais e coletas de saliva foram realizados em quatro tempos nomeados como T0 (início do tratamento), T1(1 mês), T2 e (três meses) T3 (6 meses).

4.3 ANÁLISE ELISA

Em um segundo momento as amostras de saliva foram descongeladas organizadas e separadas segundo os seus respectivos tempos de tratamento periodontal e médicos (T0, T1, T2 e T3).

Assim tivemos o total de 19 amostras analisadas em cada um dos quatro tempos totalizando 76 amostras analisadas neste ensaio Elisa.

Após catalogadas foram encaminhadas para o laboratório de análise onde foi realizado o ensaio de IL-6 ELISA, para avaliar o biomarcador Interleucina-6.

ELISA emprega anticorpos de captura conjugados a uma etiqueta de afinidade que é reconhecida pelo anticorpo monoclonal específico para IL6 usado para revestir as placas. Se estiver presente, a IL-6 se ligará e será imobilizada pelo anticorpo pré-revestido nos poços, A IL-6 torna-se então “um sanduíche” entre os anticorpos de captura primários e os anticorpos de detecção secundários. Esta abordagem para o ELISA permite a formação do complexo sanduíche anticorpo-analito em uma única etapa.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICAS

Primeiramente foi aplicado um teste de normalidade Kolmogorov-Smirnof, ao nível de confiança de 95%. Em função dos resultados o teste de escolha para a análise estatística foi o Teste estatístico Kruskal-Wallis, que avaliou por um método não paramétrico o grupo teste em seus quatro tempos.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 19 pacientes em hemodiálise. Destes, 3 (15%) eram do gênero feminino e 16 (85%) do gênero masculino, a idade variou de 29 a 64 anos com média de $46,16 \pm 10,60$.

Tabela 1. Dados periodontais nos quatro tempos estudados (media e desvio padrão)

	T0	T1	T2	T3
PS (mm)	$2,30 \pm 0,77$	$2,20 \pm 0,71$	$2,10 \pm 0,62$	$2,00 \pm 0,66$
PI (mm)	$3,50 \pm 1,55$	$0,03 \pm 1,44$	$0,04 \pm 1,15$	$0,80 \pm 1,33$
IP	$0,51 \pm 0,30$	$0,03 \pm 0,08$	$0,04 \pm 0,09$	$0,80 \pm 0,44$
IG	$0,35 \pm 0,23$	$0,10 \pm 0,15$	$0,16 \pm 0,28$	$0,80 \pm 0,44$

Legenda: PS-profundidade de sondagem, PI - perda de inserção, IP índice de placa, IG-índice gengival. T0 baseline, T1 após 30 dias, T2 após 90 dias, T3 após 120 dias

A profundidade de sondagem dos índices periodontais foi a que teve a menor discrepância, tendo alteração insignificante partindo em T0 de 2,3mm e finalizando em T4 com 2.0mm. (Figura 1).

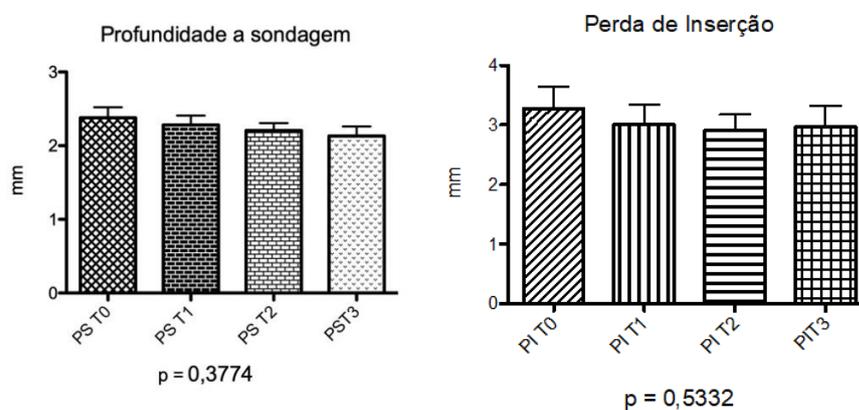


Figura 1- Profundidade de sondagem e Perda de Inserção nos tempos T0, T1, T2 e T3.

Os índices de placa e gengival foram mensurados pelo teste não paramétrico. Analisamos a quantidade de placa pelo tempo e observamos uma queda brusca de T0 para T1. Índice de placa teve uma queda de 0,5 mm para 0,03 mm com discreto aumento nos meses seguintes chegando a 0,08 mm nos pós de 120 dias. O índice gengival iniciou em 0,35 mm e teve a queda para 0,10 mm nos primeiros 30 dias (Figura 2).

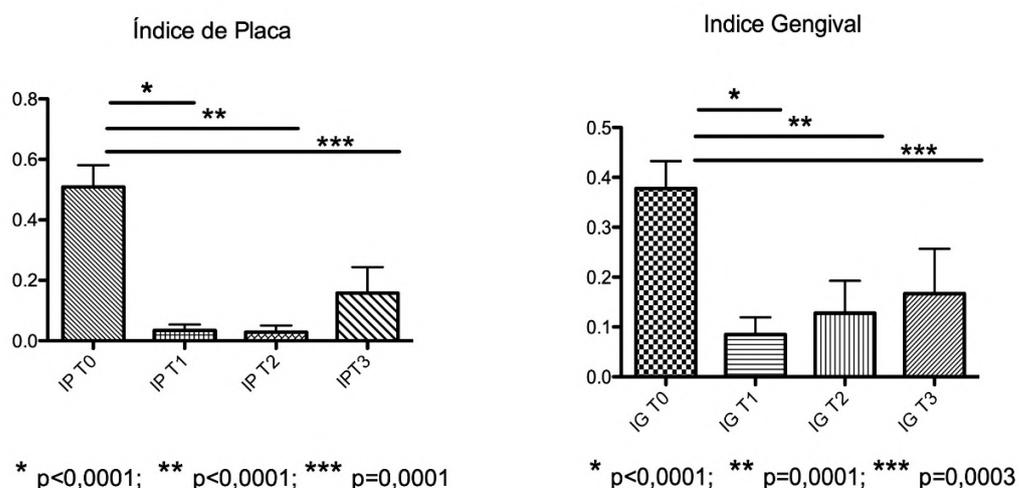


Figura 2. Índice de Placa e Índice Gengival nos tempos T0, T1, T2 e T3.

Os níveis de Interleucina-6 presentes na saliva tiveram variação irrelevante entre os grupos, principalmente entre T0, T1 e T2 apresentando um leve aumento não relevante estatisticamente apenas em T3 (após 120 do tratamento) (Figura 3).

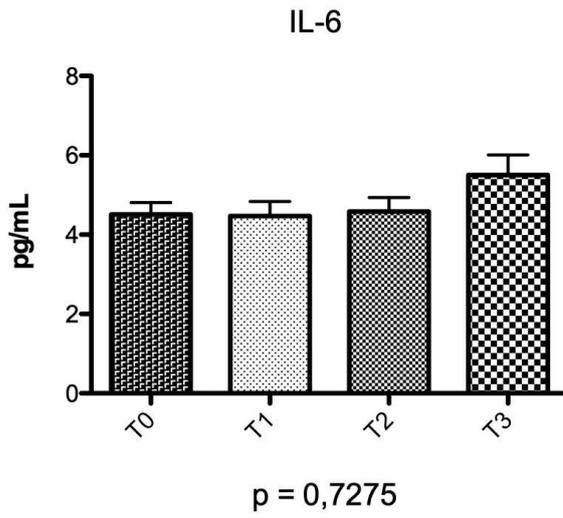


Figura 3. Níveis de interleucina- 6 na saliva nos tempos T0, T1, T2 e T3.

6 DISCUSSÃO

Esse estudo teve como objetivo verificar se o tratamento periodontal em pacientes renais crônicos em hemodiálise apresentavam mudanças nos níveis de interleucina 6. Os resultados mostraram que não houve diferença estatística nos períodos estudados.

A infecção periodontal é um fator de risco para várias doenças e condições sistêmicas, esse risco aumentado pode estar associado a resposta inflamatória sistêmica e a infecção crônica. O início e progressão da DP está associado à genótipos suscetíveis (GEORGE et al., 2013, BORILOVA et al., 2020, CHATZOPOULOS et al., 2018).

A DP é definida como uma infecção crônica e inflamação dos tecidos bucais e periodontais encontrando assim ambiente propício em pacientes renais crônicos e principalmente em pacientes transplantados renais que são mais suscetíveis à infecção devido à terapia imunossupressora necessária para manter a função imunológica (KITAMURA et al., 2019, KOZAK et al.; 2020)

Kim et al.; 2017 observaram uma elevada prevalência de doença periodontal entre homens jovens com nefropatia em hemodiálise e que fizeram tratamento hemodialítico de curta duração. Fato que condiz com nossos resultados onde o grupo analisado foi em 85% de homens.

Os pacientes renais crônicos principalmente em hemodiálise e em estágio terminal da doença normalmente têm piores condições periodontais do que a população geral. Isso se dá também pelos níveis aumentados de placa, cálculo, inflamação gengival, além da presença de insuficiência renal que pode exacerbar os efeitos da inflamação. (PALLOS et al., 2015, FRAENKEL et al., 2017, YUE et al.; 2020).

Com o tratamento periodontal e controle da sua infecção ocorre uma diminuição da atividade de mediadores pró-inflamatórios o que leva a uma melhora para o paciente a nível sistêmico com diminuição dos marcadores inflamatórios (YUE et al.; 2020, MIYATA et al., 2019).

LAI et al.; 2020 concluíram que o tratamento renal regular simultâneo e a terapia periodontal não cirúrgica podem melhorar a condição periodontal em pacientes com DRC e pode melhorar o estado de alguns fatores inflamatórios.

Em pacientes com doença periodontal ativa foi encontrada níveis mais elevados de interleucina-6 e de PCR sérica. O que vem de acordo com a ideia de que um baixo grau de inflamação crônica e liberação de toxinas bacterianas e mediadores inflamatórios na corrente sanguínea agravam uma doença sistêmica crônica (KOPIC et al.; 2019, YUE et al., 2020, GRAIG et al.; 2002)

Em vista do alto índice de DP destrutiva na população em geral, ela pode ser negligência de inflamação em pacientes com doença renal em estágio terminal (ESRD) em terapia de hemodiálise. Existe grande relações entre o estado clínico periodontal e os níveis de citocinas inflamatórias no fluido das fendas gengivais dos pacientes em HD (DAG et al., 2010, GRAIG et al., 2002). A raspagem dentária foi significativamente associada a um menor risco de ESRD, foi também associada a menores riscos de progressão para ESRD em pacientes com DRC. Além disso, houve uma relação dose-dependente entre a frequência de raspagem dentária e um risco reduzido de ESRD (CHUNG et al.; 2021).

A interleucina-6 é uma citocina pluripotente com múltiplos efeitos em muitos tipos de células diferentes, está envolvida no processo inflamatório e nas respostas à infecção, e está ligada também à regulação de processos metabólicos, regenerativos e neurais (NORDAN et al., 2001, SCHELLER et al., 2011). Omrani et al., em 2019 constataram que o aumento dos níveis de interleucina-6 leva a condições inflamatórias crônicas. Assim o objetivo do nosso trabalho foi avaliar a interferência desses níveis de interleucina na saliva de pacientes DRC associada a diminuição dos fatores inflamatórios da DP após o seu tratamento. O nível elevado de IL-6 não é apenas uma consequência da DRC, mas é também um gatilho para a progressão da DRC e suas complicações relacionadas como doença vascular crônica entre outras (SU et al., 2017).

CASTRO et al., (2019) relatam que os pacientes em hemodiálise apresentam uma pior condição bucal e tem maior índice de doença periodontal e apresentam grau maior de severidade de periodontite. A inflamação periodontal é também relatada como uma fonte de negligência médica perante os pacientes ESRD em hemodiálise (GRAIG et al., 2002). Nossos resultados constataram melhora nos níveis de inflamação periodontal com tratamento básicos e efetivos.

Rethman em 2010 citou que a periodontite não aumenta os marcadores inflamatórios séricos IL-6 e CRP em pacientes transplantados de órgãos sólidos. Já Shagman et al.; 2020 relataram em seu estudo que apesar da presença de níveis mais elevados de marcadores sistêmicos de inflamação em indivíduos transplantados com periodontite grave em comparação com indivíduos transplantados sem periodontite, os parâmetros periodontais não foram preditores estatísticos de inflamação sistêmica na população estudada.

O tratamento periodontal em pacientes com periodontite crônica diminui os índices de fatores inflamatórios do paciente, entre eles a interleucina 6. A saúde geral do paciente tem uma melhora com a diminuição do processo inflamatório infeccioso sistêmico advindo da doença periodontal. Para pacientes em hemodiálise que já tem maiores chances de desenvolver periodontite e fundamental a baixa de níveis inflamatórios evidencia-se ainda mais a necessidade da realização de tratamento odontológicos e da preocupação frequente com a saúde bucal. Além da melhora na chance do paciente em ter sucesso em um transplante renal (IOANNIDOU et al., 2006, GRAIG et al.,2002, GEORGE et al., 2013).

BAYAKTA et al., (2008) analisando o estado periodontal chegaram à conclusão que pacientes em diálise peritoneal com IRC são mais propícios ao desenvolvimento de periodontite do que os pacientes em hemodiálise. DIAS et al.; (2007) concluíram que o tempo de tratamento da doença renal não interferiu nas condições bucais dos pacientes o que de certa forma condiz com o fato de não termos encontrado diferença nos níveis de IL-6 e de profundidade

de sondagem dos pacientes com DRC em nosso estudo após tratamento periodontal.

MARCACCINI et al., (2009) relataram no seu estudo que em pacientes saudáveis, a doença periodontal está associada ao aumento das concentrações circulantes de IL-6. HERBELIN et al., 1991 constataram em seu trabalho que a concentração plasmática da IL-6 foi significativamente aumentada em pacientes com insuficiência renal crônica, em comparação ao seu nível em indivíduos normais, esse fato pode justificar a permanência nos níveis de IL-6 nos diferentes tempos do nosso estudo mesmo após o tratamento periodontal, por se tratar de pacientes já em fase avançada da DRC que estão realizando hemodiálise.

GEORGE et al.,2013 relataram em seu estudo que o valor médio de IL-6 foi reduzido de 13,85 pg / ml antes do tratamento periodontal para 5,99 pg / ml após a terapia. O teste *t* pareado de *Student* mostrou diferença estatisticamente significativa entre os valores pré e pós-tratamento. O que contrapõe o estudo do YUE et al.,2020 onde concluíram que a cirurgia e terapia periodontal não cirúrgica não alterou significativamente os níveis de IL-6 em pacientes em hemodiálise (HD) e/ou transplantado renal. Resultados que corroboram com os achados em nossa pesquisa.

7 CONCLUSÃO

Em nosso estudo observamos que não houve diferença estatística significativa nos índices de interleucina 6 da saliva colhida dos pacientes em hemodiálise antes da realização do tratamento periodontal, e após o tratamento, em nossas análises de 30, 90 e 120 dias.

REFERÊNCIAS

Bayraktar G, Kurtulus I, Kazancioglu R, Bayramgurler I, Cintan S, Bural C, Bozfa kioglu S, Besler M, Trablus S, Issever H, Yildiz A. Evaluation of periodontal parameters in patients undergoing peritoneal dialysis or hemodialysis. *Oral Dis.* 2008 Mar;14(2):185-9.

Borilova Linhartova P, Danek Z, Deissova T, Hromcik F, Lipovy B, Szaraz D, Janos J, Fassmann A, Bartova J, Drizhal I, Izakovicova Holla L. Interleukin Gene Variability and Periodontal Bacteria in Patients with Generalized Aggressive Form of Periodontitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 2;21(13):4728.

Castro G D de, Cabreira NT, Santi SS. Association of periodontitis with chronic renal disease - systematic review September 2020 - volume 29 - *Braz J Periodontol* issue 03.

Chatzopoulos G, Doufexi AE, Wolff L, Kouvatsi A. Interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphisms and the risk of periodontal disease progression. *Braz Oral Res.* March 8, 2018; 32: e11.

Craig RG, Spittle MA, Levin NW. Importance of periodontal disease in the kidney patient. *Blood Purif.* 2002;20(1):113-9.

Chung YH, Kuo HC, Liu HY, Wu MY, Chang WJ, Chen JT, Cherng YG, Chen TJ, Dai YX, Wu HL, Liu WC, Tai YH. Association between Dental Scaling and Reduced Risk of End-Stage Renal Disease: A Nationwide Matched Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Aug 24;18(17):8910. doi: 10.3390/ijerph18178910.

Dağ A, Firat ET, Kadiroğlu AK, Kale E, Yilmaz ME. Significance of elevated gingival crevicular fluid tumor necrosis factor-alpha and interleukin-8 levels in chronic hemodialysis patients with periodontal disease. *J Periodontal Res.* 2010 Aug;45(4):445-50. Epub 2010 Mar 9.

Dias CR, Sá TC, Pereira AL, Alves CM. Avaliação da condição bucal em pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise. Rev Assoc Med Bras (1992). 2007 Nov-Dec;53(6):510-4.

Fraenkel, P G. "Anemia of Inflammation: A Review." The Medical clinics of North America vol. 101,2 (2017): 285-296. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.005 .

George AK, Janam P. The short-term effects of non-surgical periodontal therapy on the circulating levels of interleukin-6 and C-reactive protein in patients with chronic periodontitis. J Indian Soc Periodontol. 2013 Jan;17(1):36-41.

Helle M, Boeije L, de Groot E, de Vos A, Aarden L. Sensitive ELISA for interleukin-6. Detection of IL-6 in biological fluids: synovial fluids and sera. J Immunol Methods. 1991 Apr 8;138(1):47-56.

Herbelin A, Ureña P, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps-Latscha B. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. Kidney Int. 1991 May;39(5):954-60.

Ioannidou E, Kao D, Chang N, Burleson J, Dongari-Bagtzoglou A. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) in solid-organ transplant recipients is positively associated with tissue destruction and IL-6 gene expression in the periodontium. J Periodontol. 2006 Nov;77(11):1871-8.

Lai J, Bai YL, Bai Y, Mei J, Zhang ZW, Tang WJ, Huang J. [A Meta-analysis of the effect of non-surgical periodontal therapy on inflammatory factors in patients with chronic kidney disease and periodontitis]. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2020 Dec 1;38(6):672-680. doi: 10.7518/hxkq.2020.06.012.

Kim YJ, Moura LM, Caldas CP, Perozini C, Ruivo GF, Pallos D. Evaluation of periodontal condition and risk in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. Einstein (São Paulo). 2017 Apr-Jun;15(2):173-177.

Kitamura M, Mochizuki Y, Miyata Y, et al. Pathological features of periodontal disease in patients with chronic kidney disease and kidney transplantation. *Int J Mol Sci* . 2019; 20 (14): 3413. Published on July 11, 2019.

Kopić V, Barbić J, Petrović S, Šahinović I, Mihaljević D, Kopić A, Bošnjak A. Periodontal disease in different stages of chronic kidney disease. *Acta Clin Croat*. 2019 Dec;58(4):709-715.

Kozak M, Dabrowska-Zamojcin E, Mazurek-Mochol M, Pawlik A. Cytokines and Their Genetic Polymorphisms Related to Periodontal Disease. *J Clin Med*. 2020 Dec 14;9(12):4045.

Machado V, Botelho J, Lopes J, Patrão M, Alves R, Chambrone L, Alcoforado G, Mendes JJ. Periodontitis Impact in Interleukin-6 Serum Levels in Solid Organ Transplanted Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Mar 27;10(4):184 .

Marakoglu I, Gursoy UK, Demirer S, Sezer H. Yonsei Periodontal status of patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Med J*. Aug 30, 2003; 44 (4): 648-52.

Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MC, de Souza AM, Faccioli LH, Tanus-Santos JE, Novaes AB, Gerlach RF. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol*. 2009 Apr;80(4):594-602. doi: 10.1902/jop.2009.080561.

Marinho A W G B; Penha A P; Silva MT; Galvão TF. Prevalence of chronic renal disease among Brazilian adults: a systematic review *Cad. Saúde Colet*. 25 (3) • July-Sept 2017.

Miyata Y, Obata Y, Mochizuki Y, Kitamura M, Mitsunari K, Matsuo T, Ohba K, Mukae H, Nishino T, Yoshimura A, Sakai H.

Periodontal Disease in Patients Receiving Dialysis. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 3;20(15): 3805.

Nanayakkara S, Zhou X. Periodontitis May Be Associated With Chronic Kidney Disease, but Evidence on Causal Association Is Limited. *J Evid Based Dent Pract.* 2019 Jun;19(2):192-194.

Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *J Bras Nefrol.* 2020 May 20;42(2):191-200.

Nordan RP, Richards CD, Gauldie J. Measurement of interleukin 6. *Curr Protoc Immunol.* Maio de 2001; Capítulo 6: Unidade 6.6.

Omrani H, Jasemi SV, Sadeghi M, Golmohamadi S. Evaluation of Serum Interleukin-6 Levels in the Renal Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Jan 14;7(1):174-178.

Pallos D, Leão MV, Togeiro FC, Alegre L, Ricardo LH, Perozini C, Ruivo GF. Salivary markers in patients with chronic renal failure. *Arch Oral Biol.* 2015 Dec;60(12):1784-8.

Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Feb 1;10(2):a028415.

Rudick CP, Lang MS, Miyamoto T. Understanding the pathophysiology behind chairside diagnostics and genetic testing for IL-1 and IL-6. *Oral Dis.* 2019 Nov;25(8):1879-1885.

Rethman MP. Periodontitis does not increase serum inflammatory markers IL-6 and CRP in solid organ transplant patients. *J Evid Based Dent Pract.* 2010 Dec;10(4):257-8. doi: 10.1016/j.jebdp.2010.09.010.

Shaqman M, Ioannidou E, Burleson J, Hull D, Dongari-Bagtzoglou A. Periodontitis and inflammatory markers in transplant recipients. *J Periodontol*. 2010 May;81(5):666-72. doi: 10.1902/jop.2010.090570.

Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Act*. May 2011; 1813 (5): 878-88. Epub Feb 4, 2011

Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol*. 2017; 8: 405. Publicado em 21 de abril de 2017. doi: 10.3389 / fimmu.2017.00405

Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Aug 1;10(8):a028456.

Uciechowski P, Dempke WCM. Interleucina-6: um mestre na rede de citocinas. *Oncologia*. 2020; 98 (3): 131-137. Epub 2020 20 de janeiro.

Yue H, Xu X, Liu Q, Li X, Xiao Y, Hu B. Effects of non-surgical periodontal therapy on systemic inflammation and metabolic markers in patients undergoing haemodialysis and/or peritoneal dialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020 Jan 22;20(1):18.

Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*. 2013 Aug 5;15:e7.

Zhao D, Zhang S, Chen X, Liu W, Sun N, Guo Y, Dong Y, Mo A, Yuan Q. Evaluation of periodontitis and bone loss in patients undergoing hemodialysis. *J Periodontol*. 2014 Nov;85(11):1515-20. doi: 10.1902/jop.2014.140119.

ANEXOS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PROTÓCOLO: Alterações nos parâmetros clínicos médicos após o tratamento de periodontite nos pacientes em hemodiálise. Estes esclarecimentos estão sendo apresentados para solicitar sua participação livre e voluntária no projeto Alterações nos parâmetros clínicos médicos após o tratamento de periodontite nos pacientes em hemodiálise, do Programa de Pós Graduação do curso de Mestrado em Implantodontia da Universidade de Santo Amaro - UNISA, que será realizado pela pesquisadora mestranda Larissa Avance Pavesi como Trabalho de Conclusão de Curso sob orientação da Profa. Dra. Débora Pallos. Estudos têm mostrado uma relação entre a doença periodontal (doença na gengiva) e a doença renal crônica. A inflamação (gengiva avermelhada) pode piorar o problema renal. É muito importante ter uma saúde na boca, nos pacientes em hemodiálise, principalmente quando você precisar de um transplante renal. O indivíduo não pode ter nenhum problema (foco de infecção) na hora do transplante. O objetivo deste estudo será de avaliar sua gengiva, diagnosticar. Depois faremos um tratamento para ver se os dados médicos melhoram. Exame clínico da gengiva para o diagnóstico. Depois vamos coletar uma amostra de saliva, e de fluido gengival (líquido que sai da gengiva) com um papel de filtro, sem nenhuma dor. Após isso vamos fazer o tratamento periodontal (da gengiva). Vamos pegar do seu prontuário os dados médicos para ver se melhoraram. Iremos acompanhar o tratamento por um mês, depois de 3 meses, 6 meses e um ano. Nestes só vamos ver se está tudo bem e coletar a saliva, fluido gengival e os dados do prontuário médico. Existem riscos mínimos durante o tratamento. Pode haver algum desconforto após o procedimento, que será resolvido por meio de analgésicos. Muitos pacientes não sabem que tem problema de gengiva. Então o maior benefício será de ter a saúde bucal e uma melhora na saúde sistêmica. É garantido o acesso, em qualquer etapa do estudo, aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas ou informações sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. O pesquisador

responsável é Prof. Dr. Débora Pallos, que pode ser encontrado no endereço Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340, Jardim das Imbuías, SP – Tel.: 2141-8687. Campus II. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-UNISA) – Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340, Jardim das Imbuías, SP – Tel.: 2141-8687. Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Débora Pallos CEP-UNISA: Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340, Jardim das Imbuías, SP – Tel.: 2141-8687. É garantida sua liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de qualquer benefício que você tenha obtido junto à Instituição, antes, durante ou após o período deste estudo. As informações obtidas pelos pesquisadores serão analisadas em conjunto com as de outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum deles. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dano pessoal, diretamente relacionado aos procedimentos deste estudo (nexo causal comprovado), a qualquer tempo, fica assegurado ao participante o respeito a seus direitos legais, bem como procurar obter indenizações por danos eventuais. Uma via deste Termo de Consentimento ficará em seu poder.

Prof. Dr. Débora Pallos

Mestranda Larissa Avance Pavesi

Se você concordar em participar desta pesquisa assine no espaço determinado abaixo e coloque seu nome e o no de seu documento de identificação.

Nome:.....Doc.

Identificação:..... Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante para a participação neste estudo, conforme preconiza a Resolução CNS 466, de 12 de dezembro de 2012, IV.3 a 6. -----

----- Assinatura do pesquisador responsável pelo estudo

Data / /

Assinatura dos demais pesquisadores