

**JULYA RIBEIRO CAMPOS**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E SÍNDROME METABÓLICA:  
*UM ESTUDO CASO-CONTROLE***

**Faculdade de Odontologia da UFMG**

**Belo Horizonte**

**2019**

Julya Ribeiro Campos

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E SÍNDROME METABÓLICA:  
*UM ESTUDO CASO-CONTROLE***

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia – Mestrado Acadêmico, área de concentração Periodontia, da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia.

**Orientador:** Prof. Dr. Luís Otávio de Miranda Cota

Belo Horizonte

2019

## Ficha Catalográfica

C198a Campos, Julya Ribeiro.  
2019 Associação entre periodontite e síndrome metabólica : um  
D estudo caso-controle / Julya Ribeiro Campos. -- 2019.

56 f. : il.

Orientador: Luís Otávio de Miranda Cota.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Estudo caso-controle. 2. Síndrome metabólica. 3. Doenças periodontais. 4. Periodontite. 5. Risco. I. Cota, Luís Otávio de Miranda. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



## FOLHA DE APROVAÇÃO

ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E SÍNDROME METABÓLICA:  
UM ESTUDO CASO-CONTROLE

**JULYA RIBEIRO CAMPOS**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, como requisito para obtenção do grau de Mestre, área de concentração Periodontia.

Aprovada em 24 de junho de 2019, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Luis Otavio de Miranda Cota - Orientador  
FO-UFMG

Prof(a). Lidiane Cristina Machado Costa  
Centro Universitário Newton Paiva

Prof(a). Renata Magalhães Cyrino  
UFMG

Belo Horizonte, 24 de junho de 2019.

Dedico esse trabalho aos meus pais, Jane e Jair, minha mãe que fez do meu sonho seu, e à memória do meu pai que me fez forte mesmo nos momentos mais difíceis.

Ao Anderson, por compartilhar comigo a vida e ser meu maior incentivador.

Aos pacientes com doenças periodontais e metabólicas.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Otávio de Miranda Cota, pelas oportunidades e confiança. Agradeço por ter contribuído tão gentilmente para minha formação profissional e como pessoa!

Ao Prof. Dr. Fernando de Oliveira Costa, pelo exemplo de competência e pelos conhecimentos compartilhados.

As professoras Dra. Raquel Conceição Ferreira e Dra. Loliza Chalub Luiz Figueiredo Hourí pela disponibilidade e comprometimento com a docência e a pesquisa.

A Profa. Dra. Flávia Isabela Barbosa, por todo incentivo e confiança em mim depositada. A você, minha eterna gratidão!

Ao Prof. Me. Marco Túlio de Souza e Profa. Dra. Lorenza Carvalhaes Machado de Souza, por compartilharem comigo do seu amor pela Periodontia.

A Profa. Dra. Ana Cristina de Oliveira Borges, Profa. Dra. Lia Silva de Castilho, Profa. Dra. Fabiana Ferreira Vargas, Dra. Tahyná Duda Deps, Dra. Natália Carneiro, Dra. Flávia Rabelo e Dra. Heloísa Prado, pela agradável convivência na clínica da Faculdade de Odontologia da UFMG nesses anos, muito bom trabalhar e aprender com todas vocês!

As mestrandas Anna Rachel dos Santos Soares, Fernanda Lamounier Campos e Luísa Rodrigues Carvalho Abreu pela amizade e companheirismo vivenciados durante o curso de mestrado.

A Dra. Rosângela Aparecida Teixeira, por exercer a Odontologia com tamanha competência e humanidade, seu exemplo me inspira ser uma profissional e pessoa melhor!

A todos, que direta ou indiretamente, colaboraram na execução deste trabalho.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

Carl Jung

## RESUMO

Nos últimos anos, a associação entre distúrbios metabólicos e periodontite foi amplamente estudada e reconhecida. No entanto, a relação entre síndrome metabólica (SMet) e periodontite permanece conflitante, particularmente a associação da gravidade da SMet e da periodontite. O presente estudo caso-controle (1:3) teve como objetivo avaliar a associação entre SMet e periodontite, bem como a influência dos diferentes fatores de risco nesta associação. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. A amostra foi composta por 488 indivíduos (122 casos e 366 controles), de ambos os sexos e idade entre 35-55 anos, examinados entre junho/2009 e abril/2017. Foram coletados dados sociodemográficos e médicos de interesse. Diagnóstico de SMet (casos) foi definido como a combinação de elevados níveis plasmáticos de glicose, hipertensão, dislipidemia e/ou circunferência abdominal aumentada. Exame periodontal completo foi realizado por três examinadores experientes ( $\kappa = 0,89$  e índice de correlação intraclasse =  $0,87$ ). O estudo incluiu indivíduos com periodontite moderada, grave ou avançada, ou seja, estágio II, III e IV, respectivamente, sendo a) estágio II - nível de inserção clínico (NIC) interdental 3 a 4mm, Profundidade de sondagem (PS) máxima  $\leq 5$ mm, perda óssea radiográfica no terço coronal entre 15% a 33% e ausência de perda dentária devido à periodontite; b) estágio III - NIC interdental  $\geq 5$ mm, perda óssea radiográfica que se estende até o terço médio da raiz; e perda dentária devido a periodontite; c) estágio IV - NIC interdental  $\geq 5$ mm e presença de lesões periodontais profundas que se estendem à porção apical da raiz e/ou história de perda dentária múltipla. Quanto à extensão da periodontite, as formas localizadas foram classificadas como  $<30\%$  e as formas generalizadas como  $\geq 30\%$  dos dentes afetados. A associação entre SMet e variáveis de interesse foi avaliada por análise univariada e regressão logística e linear. A ocorrência de periodontite total (estágio II, III, IV) foi 54,6% e 35,2% nos grupos caso e controle, respectivamente. No grupo caso, a ocorrência de periodontite estágio II foi de 83,2% e estágio III e IV de 16,8%. No grupo controle, a ocorrência de periodontite estágio II foi de 88,5% e estágio III e IV de 12,5%. Indivíduos com a SMet mostraram pior condição periodontal clínica, expressa por médias mais altas de índice de placa, sangramento à sondagem, PS e NIC, bem como % de sítios com PS 4-6 mm, NIC 3-5 mm e  $>5$  mm. No modelo logístico final, foram associados a periodontite após ajuste para as variáveis de confusão gênero, uso de álcool, idade e tabagismo: SMet (OR = 1,98 95%IC 1.31-32.86), presença de até 14 dentes (OR = 1,61 95%IC 1.02-2.04), índice de massa corporal  $>25\text{kg/m}^2$  (OR = 1,81 95%IC 1.26-2.21) e tabagismo (OR = 2.13 95%IC 1.16-3.62). Presença de dentes até 14 ( $p = 0,027$ ) e tabagismo ( $p = 0,001$ ) foram associados com ao NIC, considerando circunferência abdominal elevada, hipertensão e dislipidemia como componentes da SMet. Quando o diabetes foi tomado como um componente SMet, a idade ( $p = 0,015$ ) também foi associada ao NIC. Os resultados demonstraram que há uma importante associação entre SMet e periodontite. No entanto, são necessários estudos futuros com desenhos prospectivos e de intervenção, em diferentes populações, para confirmar esses achados.

**Palavras-chave:** Estudo caso-controle. Síndrome metabólica. Doenças periodontais. Periodontite. Risco.

## ABSTRACT

### **Association between periodontitis and metabolic syndrome: a case-control study**

In recent years, the association between metabolic disorders and periodontitis has been widely studied and recognized. However, the relationship between metabolic syndrome (MetS) and periodontitis remains controversial. The present case-control study (1:3) aimed to evaluate the association between MetS and periodontitis, as well as the influence of potential risk factors in this association. Study sample comprised 488 individuals, of which 122 were cases and 366 were controls, both genders and aged between 35-55 years, that were examined from June/2009 and April/2017. Sociodemographic and medical data of interest were collected. Diagnosis of MetS (cases) was defined as the combination of the following parameters: high plasma glucose levels, hypertension, dyslipidemia and/or increased abdominal circumference. Complete periodontal examination was performed by three experienced examiners ( $\kappa = 0.89$  and intraclass correlation index = 0.87). The study included individuals with moderate, severe or advanced periodontitis, that is, stage II, III and IV, respectively, being a) stage II – clinical attachment level (CAL) 3 to 4mm, maximum probing depth (PD)  $\leq$  5mm, radiographic bone loss at the coronal third between 15% to 33%, and no tooth loss due to periodontitis); b) stage III – at least interdental CAL  $\geq$  5mm, radiographic bone loss extending to mild-third of the root; and tooth loss due to periodontitis; c) stage IV – interdental CAL  $\geq$  5mm and presence of deep periodontal lesions that extend to the apical portion of the root, and/or history of multiple tooth loss. In relation to the extension of periodontitis, localized forms were classified as  $<$  30% and generalized forms as  $\geq$  30% of affected teeth. The association between MetS and variables of interest was evaluated by univariate analysis and logistic and linear regression. The occurrence of total periodontitis (stage II, III, IV) was 54.6% and 35.2% in the case and control groups, respectively. In the case group, the occurrence of periodontitis was of 83.2% for the stage II and 16.8% for the stage III and IV. In the control group, the occurrence of periodontitis was of 88.5% for the stage II and of 12.5% for the stage III and IV. Individuals with MetS showed worse clinical periodontal condition, expressed by higher means of plaque index, bleeding on probing, PD and CAL, as well as % of sites with PD 4-6 mm, CAL 3-5 mm and  $>$ 5 mm. In the final logistic model, after adjusting for gender, alcohol use, age and smoking, the following variables were associated with periodontitis: MetS (OR = 1.98 95% CI 1.31-32.86), presence of up to 14 teeth (OR = 1.61 95% CI 1.02-2.04), body mass index  $>$ 25kg / m<sup>2</sup> (OR = 1.81 95% CI 1.26-2.21) and smoking (OR = 2.13 95% CI 1.16-3.62). Presence of teeth up to 14 ( $p = 0.027$ ) and smoking ( $p = 0.001$ ) were associated with CAL, when considering elevated abdominal circumference, hypertension and dyslipidemia as components of MetS diagnosis. When diabetes was also taken as MetS component, age ( $p = 0.015$ ) was also associated with CAL. These findings demonstrated that there is an important

association between MetS and periodontitis. However, future studies with prospective and interventional designs in different populations are needed to confirm these results.

**Keywords:** Case-control studies. Metabolic syndrome. Periodontal diseases. Periodontitis. Risk.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 –	Critérios diagnósticos da Síndrome Metabólica .....	13
Quadro 2 –	Critérios diagnósticos da Periodontite quanto à gravidade e complexidade de manejo.....	15
Quadro 3 –	Resultados dos principais estudos de associação entre Periodontite e Síndrome Metabólica.....	16

## LISTA DE ABREVIATURAS

AHA/NHLBI = American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute

DMT2 = Diabetes Mellitus Tipo 2

ICC = Coeficiente de Correlação Intraclasse

IDF = International Diabetes Federation

IMC = Índice de Massa Corporal

IP = Índice de Placa

IR = Resistência à insulina

NCEP ATP III = National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

NIC = Nível de Inserção Clínico

OC = Obesidade Central

OMS = Organização Mundial de Saúde

PS = Profundidade de Sondagem

SMet = Síndrome Metabólica

SS = Sangramento à Sondagem

TG = Triglicérides

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>22</b>
3.1	Objetivo geral .....	22
3.2	Objetivos específicos .....	22
<b>4</b>	<b>HIPÓTESES .....</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>ARTIGO CIENTÍFICO .....</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>45</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>46</b>
	<b>APÊNDICES .....</b>	<b>48</b>
	Apêndice A .....	48
	Apêndice B .....	49
	Apêndice C .....	50
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>51</b>
	Anexo A .....	52
	Anexo B .....	53
	Anexo C .....	54

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Uma síndrome pode ser definida como um agrupamento de fatores que ocorrem juntos com mais frequência do que por acaso isolados, cuja causa muitas vezes é incerta. A ocorrência de um conjunto de fatores de risco para as doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2 é conhecida como Síndrome Metabólica (SMet) (Alberti *et al.*, 2014).

A primeira definição formalizada da SMet foi proposta em 1998 por um grupo de consulta sobre a definição de diabetes para a Organização Mundial de Saúde (OMS). O grupo enfatizou a resistência à insulina como importante fator de risco e como um dos componentes necessários para o diagnóstico. Portanto, o diagnóstico da síndrome pelos critérios da OMS poderia ser feito com base em marcadores de resistência à insulina mais dois fatores de risco adicionais (Alberti & Zimmet, 1998). Os outros critérios principais vieram de *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP III) em 2001. Os critérios do ATP III não exigiam demonstração de resistência à insulina e nem a necessidade de fator determinante para o diagnóstico e sim a presença de quaisquer três de cinco componentes para se estabelecer o diagnóstico: pressão arterial elevada, dislipidemia (elevados níveis de triglicérides e baixos níveis da lipoproteína de baixa-densidade), glicose plasmática elevada e obesidade central.

Em 2005, a *International Diabetes Federation* (IDF) definiu a obesidade central, avaliada por meio da circunferência abdominal somada a outros dois componentes como essencial para o diagnóstico da SMet (Alberti, Zimmet, Shaw, 2005). Enquanto a *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI) modificou ligeiramente os critérios do ATP III, mas não determinou obesidade como um fator de risco requerido para o diagnóstico (Grundy *et al.*, 2005).

Sobre as diferentes definições da SMet, ficou acordado que na tentativa de unificação dos critérios não deveria haver um componente obrigatório. Mas que a medição da cintura continuaria a ser uma ferramenta útil de triagem preliminar, sendo que pontos de cortes nacionais/regionais poderiam ser utilizados (Alberti *et al.*, 2014). Os critérios diagnósticos para SMet podem ser conferidos na Quadro 1.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para a Síndrome Metabólica (SMet).

	<b>OMS</b>	<b>NCEP ATP III</b>	<b>IDF</b>	<b>AHA/NHLBI</b>
Critério Requerido	RI e mais dois outros fatores.	Três ou mais dos seguintes fatores:	OC definida pela CA e dois outros fatores.	Três ou mais dos fatores:
OC	C/Q > 0.90 (H) ou > 0.85 (M) e/ou IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	CA 40 (H) ou CA > 35 (M)	Definida pela CA*	CA 40 polegadas (H) ou CA > 35 (M)
TG	≥ 150 mg/dL HDLc < 35 mg/dL (H) or <39 mg/dL (M) †	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL ou uso de medicamentos para controle do TG	≥150 mg/dL ou uso de medicamentos para controle do TG
HDLc		<40 mg/dL (H) or <50 mg/dL (M)	<40 mg/dL (H) or <50 mg/dL (M) ou uso de medicação para controle do HDLc	<40 mg/dL (H) or <50 mg/dL (M) ou uso de medicação para controle do HDLc
Hipertensão	≥140/90 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg ou uso de medicamento para tratamento de hipertensão	≥130/85 mmHg ou uso de medicamento para tratamento de hipertensão
Hiperglicemia	Intolerância à glicose, DMT2 e/ou RI.	Glicose em jejum ≥110 mg/dL.	Glicose plasmática em jejum ≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de DMT2.	Glicose em jejum ≥110 mg/dL ou uso de medicação para tratamento da hiperglicemia.
Outros	Microalbuminúria‡			

AHA/NHLBI, *American Heart Association and National Heart, Lung, and Blood Institute*; CA, circunferência abdominal; C/Q, razão cintura/quadril; DMT2, Diabetes mellitus tipo 2; IDF, *International Diabetes Federation*; IMC, Índice de massa corporal; RI, resistência à insulina; H, homens; HDLc, high-density-lipoprotein cholesterol; OC, obesidade central; OMS, Organização Mundial de Saúde; M, mulheres; NCEP ATP III, *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*; TG, triglicérides.

\*Variação de acordo com o sexo e etnia.

†Hipertigliceridemia e reduzido HDLc estão no mesmo critério.

‡Definida como taxa de excreção de albumina na urina ≥20 µg/min, ou razão albumina:creatinina ≥30 mg/g.

FONTE: LAMSTER & PAGAN, 2017.

A SMet é uma condição crônica comum e que tem uma prevalência crescente em todo o mundo e se relaciona com o aumento da obesidade e sedentarismo. Como resultado, a SMet tornou-se um problema de saúde pública e um problema clínico. Na saúde pública, ênfase deve ser dada à modificação do estilo de vida para redução da obesidade e sedentarismo. A nível clínico, pacientes com a SMet precisam ser identificados para que seus fatores de risco múltiplos possam ser reduzidos (Alberti *et al.*, 2014).

Uma associação da SMet e periodontite tem sido sugerida (Abdalla-Aslan *et al.*, 2019; Alhabashneh *et al.*, 2015; Gomes-Filho *et al.*, 2015; Jaramillo *et al.*, 2016; Kaye *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2017; Koo & Hong 2018; Muszkopf *et al.*, 2017; Nesbitt *et al.*, 2010; Pham *et al.*, 2018; Sakurai *et al.*, 2018). A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial, caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos de suporte dos dentes. Suas características incluem perda de inserção clínica e perda óssea alveolar, presença de bolsas periodontais e sangramento gengival. A doença é responsável por uma proporção substancial de perda dentária, edentulismo e disfunção mastigatória e tem um impacto negativo plausível na saúde geral (Papapanou *et al.*, 2018).

Os critérios sugeridos pelo *Centers for Disease Control/ American Academy of Periodontology* CDC/AAP para definição de casos definem periodontite quanto à gravidade em leve, moderada e grave, sendo a periodontite total definida pela soma da periodontite grave e outras periodontites (Eke *et al.*, 2015). Recentemente, a definição de periodontite reformulada pelo *World Whorkshop on the Classification of Periodontal and Periimplant Diseases and Conditions* além da gravidade, passou a considerar a complexidade de manejo (Tonetti *et al.*, 2018). Portanto, a periodontite leve, moderada e grave corresponde ao estágio I, II, III, respectivamente. O estágio IV caracteriza-se pelo comprometimento funcional e risco à dentição. Os critérios para o diagnóstico da periodontite podem ser conferidos no Quadro 2.

Quadro 2 – Critérios diagnóstico da Periodontite quanto à gravidade e complexidade de manejo.

Estágio da Periodontite		Estágio I	Estágio II	Estágio III	Estágio IV
<b>Gravidade</b>	Perda de inserção clínica	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Perda óssea radiográfica	Terço coronal (<15%)	Terço coronal (15 a 33%)	Estende ao terço médio ou apical da raiz	Estende ao terço médio ou apical da raiz
	Perda dentária	Não há perda dentária por periodontite		≤ 4 dentes perdidos por periodontite	≥5 dentes perdidos por periodontite Necessidade de reabilitação complexa; Perda da função mastigatória; Trauma oclusal secundário (mobilidade > grau 2); Menos de 20 dentes remascentes.
<b>Complexidade</b>	Local	Profundidade de sondagem ≤ 4 mm	Profundidade de sondagem ≤ 5 mm	Profundidade de sondagem ≥6 mm	Perda óssea vertical ≥3 mm
		Perda óssea horizontal	Perda óssea horizontal	Envolvimento de furca grau I ou II	
<b>Extensão e distribuição</b>		Para cada estágio, descrever a extensão como localizada (<30% dos dentes envolvidos), generalizada ou padrão molar/incisivo			

FONTE: TONETTI *et al.*, 2018.

A ocorrência de periodontite com maior gravidade e extensão foi relatada em indivíduos com SMet (Pham *et al.*, 2018). O risco de periodontite aumenta com o aumento do número de componentes da SMet (Koo & Hong, 2018; Lamster & Pagan, 2017; Pham *et al.*, 2018). No entanto, embora atualmente os critérios diagnósticos da SMet exijam a presença de pelo menos três desses componentes, a presença de apenas um componente já aumenta o risco de periodontite, aumentando consideravelmente na presença de dois componentes (Koo & Hong, 2018). Quando examinados individualmente, os componentes mais relacionados

ao risco de periodontite são a hiperglicemia e a obesidade, com contribuições menores da dislipidemia e hipertensão (Lamster & Pagan, 2017).

Resultados dos principais estudos sobre a associação entre periodontite e SMet foram descritos no Quadro 3.

Quadro 3. Resultados dos principais estudos de associação entre periodontite e síndrome metabólica.

<b>Autor/Ano</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Resultados</b>
Abdalla-Aslan et al. (2019)	Transversal	N = 504 (Periodontite = 385) (Controles n = 119)	O grupo Pe foi positivamente associada ao sexo masculino (OR = 2,25; IC-95% 1,45-3,48) e idade avançada (OR = 1,16; IC95% 1,13-1,19). Na análise univariada, Pe foi positivamente associada ao tabagismo (OR = 2,57; IC 1,59- 4,16), anos-maço de fumo (OR = 1,09; IC 1,04-1,15), pressão sistólica alta (OR = 1,05; IC 1,04-1,07) e diastólica alta (OR = 1,04; IC 1,02-1,06) pressão arterial e maior circunferência da cintura (OR = 2,82; IC 1,76-4,52). O grupo Pe foi associado positivamente as seguintes condições: circunferência abdominal (OR = 2,82; IC95% para OR 1,76-4,52), diabetes tipo 2 (OR = 7,89; IC95% para OR 3,13-19,88), hipertensão (OR = 8,47; IC95% para OR 4,68-15,33), hiperlipidemia (OR = 13,29; IC95% para OR 6,74-26,20), SMets (OR = 14,28; IC95% para OR 6,66-31,25), cardiopatia isquêmica (OR = 1,35; IC95% para OR 1,28-1,42) e AVE (OR = 1,33; IC 95% para OR 1,26-1,38).
Alhabashneh et al. (2015)	Transversal	N = 280 (Pacientes com diabetes tipo 2)	No geral, 83,2% dos pacientes com diabetes apresentaram SMet. A prevalência da Pe em pacientes com diabetes foi significativamente aumentada pelo aumento do número de componentes da SMet (P <0,005). Pacientes com SMet foram quase 3 vezes (OR = 3,28, 95% CI: 1,3-8,3) mais provável ter Pe em comparação com pacientes sem SMet. Pacientes com diabetes 6 vezes (OR = 5,73, 95% CI: 1,15-28,59) mais propensos a ter Pe se eles tivessem mais dois componentes da SMet em comparação àqueles que tinham apenas um componente adicional. Pacientes

			que tiveram todos os componentes da SMet tinham 10 vezes mais chances de ter Pe (OR = 10,77; IC95%: 2,23-51,95) em comparação com aqueles que tiveram apenas um componente. Dos componentes individuais da SMet, apenas o nível de HDL foi significativamente associado ao aumento da chance de ter Pe (OR = 1,99, IC 95%: 1,15-3,46).
Daudt et al. (2018)	Revisão sistemática e meta-análise	33 estudos 52,504 participantes 26 meta-análises	SMet e Pe foram associadas (OR = 1,38 IC-95% 1.26–1.51; I2 = 92.7%; p < 0.001). Quando a Pe foi diagnosticada por uma avaliação completa, uma OR de 1.16 (IC-95% 1.08 –1.25; I2 = 70.6%) foi obtida. Estudos com uma avaliação parcial mostraram uma OR de 1.58 (IC-95% 1.38–1.82; I <sup>2</sup> = 90.8%).
Gomes-Filho et al. (2015)	Transversal	N = 419	A prevalência de Pe foi entre 34,61% e 55,37%, dependendo das definições utilizadas, e a prevalência de SMet variou de 60,86% a 67,06%. No grupo com Pe, 14,08% tiveram Pe grave e 41,29% Pe moderada. Houve associação entre Pe grave e SMet após ajuste para sexo, idade, consumo de bebida alcoólica, hábito de fumar e doença cardiovascular (OR ajustado = 2,11, IC-95%: 1,01-4,40, p = 0,05).
Han et al. (2012)	Caso-controle (1:1)	167 casos e 166 controles.	Pe foi associada com risco de SMet comparada com não-Pe (OR ajustada = 1,76, 95% CI: 1,06-2,93) após controle para renda familiar mensal, tabagismo, consumo de álcool, atividade física e diabetes mellitus. Não houve resposta dose-efeito na relação entre o número de sextantes com periodontite e SMet. Análise estratificada mostrou que a associação entre Pe e SMet tornou-se maior em adultos com idade entre 45 e 60 anos se comparada a adultos com idade entre 20 e 44 anos (OR = 2,87 versus OR = 1,33) e sem diabetes (OR = 2,02).
Jaramillo et al. (2016)	Caso-controle	N(saudáveis/gengivite) = 220 e N(periodontite) = 431	A SMet apresentou maior prevalência no grupo Pe (6,3%) comparado ao controle (3,2%). Na análise multivariada, a Pe foi associada a SMet (OR ajustada = 2,72, 95% CI 1,09-6,79), a intolerância à glicose com outro componente da SMet (OR ajustado = 1,78; 1,16-2,72); resistência à glicose (OR ajustado = 11,46; IC95% 1,41-92,88);

Kaye et al. (2016)	Longitudinal	N = 760 homens.	<p>tabagismo (OR = 1,72; IC95% 1,09-2,71) e cidade de origem (2,69; % CI 1,79–4,04).</p> <p>A SMet aumentou os riscos de perda dentária (1,39; 1,08 a 1,79), PS <math>\geq</math> 5 mm (1,37; 1,14 a 1,65), NIC <math>\geq</math> 5 mm (1,19; 1,00 a 1,41), perda óssea alveolar <math>\geq</math>40% (1,25; 1,00 a 1,56) e mobilidade dentária <math>\geq</math>0,5 mm (1,43; 1,07-1,89). O número positivo de componentes da SMet também foi associado a cada um desses desfechos.</p>
Kim (2018)	Transversal	N = 5078	<p>No geral, 48,7% tinham SMet. A prevalência de SMet foi de 32,3%, 36,2% e 45,9% entre os homens sem Pe/ Pe leve, moderada e grave, respectivamente. A gravidade da Pe foi positivamente associada à prevalência de SMet em homens, mas não em mulheres. A prevalência de SMet foi maior no grupo de Pe moderada e grave do que nos grupos com Pe leve/sem Pe entre homens (RR = 1,13, IC-95%: 0,93-1,37; RR = 1,43, IC-95%: 1,17-1,73, respectivamente). A PS foi positivamente associada à prevalência de SMet em ambos os sexos. A gravidade da Pe foi positivamente associada à altas taxas de triglicérides e ao baixo HDL, enquanto positivamente associada LDL e obesidade abdominal em mulheres.</p>
Koo & Hong (2018)	Transversal	N = 13.196 6598 com periodontite e 6598 sem periodontite	<p>A Pe esteve presente em 29% dos participantes. Na análise de regressão múltipla após o ajuste para covariáveis, o risco de Pe foi menor entre homens (OR = 0,81; IC-95%: 0,72–0,90) e participantes com nível universitário superior (OR, 0,71; IC95%: 0,64–0,79) do que entre as mulheres e aquelas com menor nível educacional, respectivamente. Embora os componentes da SMet não tenham aumentado significativamente o risco de Pe, o risco aumentou quando diabetes mellitus (OR, 1,19; IC-95%: 1,02-1,38) e SMet (OR, 1,12; IC-95%: 1,01-1,24) estavam presentes. Além disso, o tabagismo aumentou o risco de Pe (OR = 1,63; IC 95%: 1,46-1,81). Após ajuste para sexo, nível educacional, IMC, tabagismo, nível de glicose plasmática e número de componentes da SMet, o risco de Pe aumentou da seguinte forma: OR, 1,14 (95% IC: 1,03–1,27) com um componente; OR, 1,18 (IC 95%: 1,06-1,32) com dois componentes;</p>

Musskopf et al. (2017)	Transversal	N = 363	<p>OR = 1,29 (IC 95%: 1,14-1,47) com três componentes; OR = 1,39 (IC 95%: 1,17-1,63) com quatro componentes; e OR = 1,52 (95% CI: 1,13–2,05) com cinco componentes.</p> <p>O modelo ajustado mostrou OR para Pe grave de 1,17 (IC95% 0,83–1,65). Não houve associação significativa entre SMet e Pe definida como PS média de <math>\geq 2,4</math> mm. A SMet foi significativamente associada à Pe definida como NIC médio <math>&gt; 2</math> mm em indivíduos com idade entre 41 e 60 anos (RP 1,47, IC 95% 1,05-2,06). Além disso, a SMet foi associada a perda dentária (<math>&gt; 6</math> dentes) (OR 1,23; IC95% 1,02-1,49).</p>
Nesbitt et al. (2010)	Longitudinal	N = 200	<p>Participantes com perda óssea moderada-grave eram mais propensos a serem homens, significativamente mais velhos e demonstraram maior circunferência abdominal e maior pressão sistólica do que aqueles sem evidência de perda óssea alveolar avançada. Os participantes com perda óssea alveolar avançada foram significativamente mais propensos a apresentar SMet do que aqueles sem Pe (OR 2,6; IC95% 1,1–6,1; <math>p &lt; 0,02</math>). A Pe demonstrou associações semelhantes, mas não significativas, com 2 componentes de SMet; obesidade abdominal (OR 2,7, IC 95% 0,9-7,9, <math>p = 0,07</math>) e pressão arterial elevada (OR 2,1, IC 95% 0,9-4,8, <math>p = 0,07</math>).</p>
Pham et al. (2018)	Transversal	N = 412	<p>A prevalência de Pe moderada e grave avaliada por IG, PS e NIC foi significativamente maior no grupo SMet do que no grupo controle e foi significativamente aumentada por um número de componentes de SMet. A regressão logística, ajustada para fatores de confusão, mostrou que pessoas com IP médio <math>\geq 2,51</math> ou IG <math>\geq 1,01</math> ou número de dentes com SS em <math>\geq 20</math> dentes ou PS <math>\geq 3,66</math> ou NIC <math>\geq 3,66</math> mostraram uma associação significativa com maior OR para SMet em comparação com controles (<math>P &lt; .05</math>). A OR para SMet foi 4.06 (95% CI 2.11- 7.84) em participantes com Pe grave comparados a participantes sem Pe (<math>P &lt; .001</math>).</p>
Sakurai et al. (2018)	Longitudinal	N= 390	<p>O número de componentes da SMet foi maior em indivíduos com Pe persistente/progressiva do que naqueles sem Pe/Pe estagnada (RR:</p>

1,75, IC 95%: 1,14-2,70, P <0,01). Melhoras na Pe tiveram um impacto positivo significativo sobre os componentes da SMet, incluindo hipertensão (RR: 2,14, 95% CI: 1,03-4,43, P <0,05) e hiperglicemia (RR: 2,52, 95% CI: 1,27-4,98, P <0,01), mas um impacto negativo na hipertensão.

---

AVE = Acidente Vascular Encefálico, IP = Índice de placa, IG = Índice gengival, HDL = *High Density Lipoprotein*, LDL = *Low-density lipoprotein*, NIC = nível de inserção clínico, OR = *odds ratio*, Pe = Periodontite, PS = Profundidade de sondagem, RP = Razão de prevalência, RR = risco relativo, SMet = Síndrome metabólica, SS = sangramento à sondagem.

Acredita-se que a associação entre periodontite e SMet possa ser explicada por um estresse oxidativo sistêmico e uma resposta inflamatória exacerbada (Lamster & Pagan, 2017) e pelo compartilhamento de um perfil de fatores de risco em comum (Abdalla-Aslan et al., 2019). No entanto a magnitude dessa associação ainda não foi claramente estimada (Nibali et al., 2013).

A plausibilidade biológica da associação entre periodontite e SMet foi explicada pelos seguintes mecanismos relatados por Daudt *et al.* (2018): (i) a presença de estado inflamatório contínuo de baixo grau poderia levar ao desenvolvimento de resistência à insulina e perturbar o equilíbrio das interações entre citocinas e o periodonto; (ii) a periodontite também pode influenciar o estado geral de saúde afetando a suscetibilidade do hospedeiro a doenças sistêmicas resultantes do acúmulo de bactérias gram-negativas e mediadores inflamatórios na corrente sanguínea, ambos levando a inflamação e (iii) essas características também caracterizam a SMet.

Uma abordagem adequada dos profissionais de saúde com objetivo de controlar comportamentos de alto risco pode prevenir a SMet e periodontite (Abdalla-Aslan *et al.*, 2019). É importante que o diagnóstico periodontal em indivíduos com SMet faça parte dos procedimentos diagnósticos de rotina desses pacientes (Musskopf *et al.*, 2017; Nibali *et al.*, 2013) e que os médicos estejam cientes da importância da periodontite como fonte potencial de carga inflamatória (Han et al., 2012) para que seja adotada uma prática interprofissional, cujo médicos e dentistas trabalhem juntos no diagnóstico e tratamento dessas condições, otimizando os resultados em saúde (Daudt *et al.*, 2018; Lamster & Pagan, 2017).

## **2 JUSTIFICATIVA**

O presente estudo justifica-se pela necessidade de esclarecimentos adicionais sobre a potencial associação entre SMet e periodontite, influência da gravidade da SMet e suas semelhanças entre comorbidades e fatores de risco. Portanto, o objetivo do presente estudo caso-controle foi avaliar a possível associação entre SMet e periodontite, bem como a influência de diferentes fatores de risco nessa associação.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Analisar a associação entre síndrome metabólica (SMet) e periodontite bem como a influência de diferentes fatores de risco nessa associação.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Descrever e comparar a condição periodontal por meio dos parâmetros profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e sangramento à sondagem em indivíduos com diagnóstico de SMet e controles saudáveis.
- Analisar a associação entre a ocorrência, extensão e gravidade da periodontite com a SMet.
- Analisar a associação entre a extensão e componentes da SMet na gravidade da periodontite.
- Verificar a influência de potenciais variáveis de risco sociais, comportamentais e biológicas na associação entre periodontite e SMet.
- Verificar a influência da SMet e seus componentes no nível clínico de inserção.

## 4 HIPÓTESES

- Indivíduos com SMet apresentam piores condições periodontais que indivíduos controles.
- A extensão e gravidade dos parâmetros clínicos periodontais (profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e sangramento à sondagem) em indivíduos com SMet quando comparadas a indivíduos sem SMet.
- Indivíduos com maior gravidade e número de componentes da Smet apresentam maior gravidade da periodontite.
- Variáveis de risco sociais, comportamentais e biológicas influenciam a condição periodontal em indivíduos com SMet.

## 5 ARTIGO CIENTÍFICO

### **Association between periodontitis and metabolic syndrome: a case-control study**

**Short title:** Periodontitis and metabolic syndrome

**One-sentence summary:** The present case-control study showed an important association between metabolic syndrome and periodontitis, demonstrating worse periodontal clinical status and higher prevalence, severity and extension of periodontitis among cases.

#### **Abstract**

**Background:** Over the past few years, the association between metabolic disorders and periodontitis has been widely studied and recognized. However, the relationship between metabolic syndrome (Mets) and periodontitis remains controversial. The aim of the present case-control (1:3) study was to evaluate the potential association between periodontitis and MetS, as well as the influence of risk variables on this association. **Methods:** Sample comprised 122 individuals with MetS (cases) and 366 controls. Plaque index, probing depth, clinical attachment level (CAL) and bleeding on probing were evaluated through a full-mouth periodontal examination. The association between risk variables and periodontitis was tested through univariate and multivariate logistic regression analysis. Moreover, variables associated with CAL by MetS components were determined through linear regression analysis. **Results:** A high prevalence of periodontitis was observed among cases (54.6%) when compared to controls (45.4%). Significant variables associated with the occurrence of periodontitis in the final logistic model were: MetS (OR=1.98; p=0.004), number of teeth up 14 (OR=1.61; p=0.039), body mass index >25kg/m<sup>2</sup> (OR=1.81; p=0.001) and smoking (OR=2.13; p=0.001). Number of teeth up to 14 (p=0.027) and smoking (p=0.001) were associated with CAL, considering elevated abdominal circumference, hypertension and dyslipidemia as MetS components; when diabetes were also taken as a MetS component, age (p=0.015) was also associated with CAL. **Conclusions:** An important risk association between MetS and periodontitis was reported, being that individuals with MetS presented

worse periodontal status and higher prevalence, severity and extension of periodontitis.

**Keywords:** case-control studies, metabolic syndrome, periodontal diseases, periodontitis, risk.

## **Introduction**

Periodontitis is a pathologic infectious-inflammatory condition that causes destruction of dental supporting structures, eventually leading to tooth loss. Considering its chronic nature and complex pathogenesis, the susceptibility to periodontitis is related to disorders of the polymicrobial synergism that results in dysbiosis (Kinane & Bartold, 2007). Periodontitis is currently considered an important public health problem with high prevalence rates among populations, paralleling the rates of other major chronic diseases (Eke et al., 2012).

Metabolic syndrome (MetS) is defined as the combination of 3 out of 5 of the following interrelated conditions: increased plasma glucose, hypertension, dyslipidemia [elevated triglycerides (TG) and low levels of high-density lipoprotein (HDL)] and/or elevated abdominal circumference (Alberti et al., 2009). MetS is a spectrum of conditions that place an individual at increased risk for cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes mellitus (DM2) and it has also turned into an important risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) (Lamster et al., 2017; Daudt et al., 2018). The whole set of risk factors for cardiovascular diseases in MetS significantly contributes to morbidity and mortality worldwide (Alberti et al., 2009; Ansarimoghaddam et al., 2018).

Periodontitis and MetS appear to be linked through common pathologic and metabolic ways, sharing inflammation as a common denominator (Jaramillo et al., 2017; Makkar et al., 2018). So it might be assumed that improving periodontal health by diminishing the local inflammation/immune activation should possibly reduce and impact also the systemic inflammation. Systemic inflammation is a leading feature of MetS and most non-transmissible diseases (Jaramillo et al., 2017).

In this scenario, periodontitis and MetS present similar immunopathogenic process and common risk factors (Makkar et al., 2018; Fukui et al., 2012; Abdalla-Aslan et al., 2019). The common line between periodontitis and

MetS is the oxidative stress. Oxidative stress leads to inflammation, and both individuals with MetS and individuals with periodontitis show elevated levels of circulating inflammatory markers (Lamster & Pagan, 2017; Makkar et al., 2018). The presence of continuous low-grade inflammatory status could lead to the development of insulin resistance and upset the balance of interactions between cytokines and the periodontium (Makkar et al., 2018; Grundy et al., 2007). Chronic systemic inflammation may predispose an individual with periodontal disease to develop components of the MetS or vice versa. Periodontitis may affect the susceptibility to systemic diseases due to the accumulation of gram-negative bacteria products and inflammatory mediators in the bloodstream, both of which can lead to inflammation (Nibali et al., 2007).

However, different studies that evaluated the association between periodontitis and MetS provided conflicting results (Andriankaja et al., 2010; Han et al., 2010; Kwon et al., 2011; Gomes-Filho et al., 2016; Kim et al., 2018; Sakurai et al., 2019).

The present study is justified by the need for additional clarifications on the potential association between periodontitis and MetS and their similarities within comorbidities and risk factors. Therefore, the aim of the present case-control study was to evaluate the potential association between periodontitis and MetS, as well as the influence of different risk factors on this association.

## **Materials and Methods**

### **Sampling strategy**

Sample size calculation was performed considering a 95% confidence interval (CI), a 80% power, a ratio of 1:3 between cases and controls, and a prevalence of periodontitis of 30% for cases and 15% for controls. Calculation was carried out using the Fleiss method.<sup>1</sup> Therefore, a minimum of individuals 76 cases and 228 controls was determined to be necessary. In order to compensate for attrition and missing data, a 20% more was included, totaling 365 participants in the minimum sample size.

---

<sup>1</sup> OpenEpi software – Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, version 3.01, Boston, USA.

Initial sample for the present study was primarily composed of 488 individuals examined from June/2009 to April/2017 in previous studies [databases from Pataro et al. (2012) and Cunha et al. (2019)]. Eligible individuals for the case group comprised 122 adults, from both genders (males and females), 35 to 55 years of age, with an established diagnosis of MetS. Eligible individuals for the control group comprised 512 adults, from both genders (males and females), without MetS that underwent the same data collection procedures of the cases. After applying the exclusion criteria [age <35 and >55 years (Costa et al. 2012) and absence of complete data of interest], a randomization process for the selection of controls were conducted, that is, for each three eligible controls, three envelopes with “included” or “not included” were drawn until reaching the proportion of 3 controls for each case. In this manner, the final sample comprised 122 cases and 366 controls.

The present study was approved by the Research Ethics Committee from the Federal University of Minas Gerais (protocol #578/08 and #CAAE30592413300005149). All participants provided an informed written consent prior to the enrollment in the study. Participants' rights were preserved at all times.

### **Study sample characterization**

All participants were questioned about their medical and dental history and data on the following sample characteristics were collected: sex, age, number of teeth present, alcohol consumption (yes/no), previous use of antibiotics or anti-inflammatory drugs in the last 3 months, continuous drug use, smoking (Tomar & Asma, 2000), diabetes (Tomar & Asma, 2000), hypertension, dyslipidemia, body mass index (BMI), abdominal circumference, family income, and last dental check-up.

### **Periodontal data collection**

Three trained experts in periodontics (F.O.C., F.A.C, and E.J.P.L) performed all full-mouth periodontal clinical examination. Plaque index (Turesky et al. 1970), probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), and bleeding on probing (BOP) were evaluated in 6 periodontal sites per tooth with a manual

periodontal probe<sup>2</sup> with circumferential probing, recording the highest values for each mesial, distal, buccal, and lingual sites.

Intra- and inter-examiner agreements were performed through the Kappa test and intraclass correlation coefficient, carried out in a pilot study with 12 individuals. Kappa values for PD and CAL proved to be higher than 0.89 and intraclass correlation coefficient higher than 0.87.

After periodontal examination, participants were informed about their periodontal condition. Individuals presenting any periodontal alterations were referred for dental care in public health care units or in the School of Dentistry from the Federal University of Minas Gerais, according to their medical team consent.

### **Periodontitis and Meabolic Syndrome (MetS) definition**

Periodontitis definition was based on the severity and complexity of management (Tonetti et al. 2018). The present study included individuals with moderate, severe or advanced periodontitis, that is, stage II, III and IV, respectively, being a) stage II – established periodontitis with characteristic damages to tooth support including interdental CAL 3 to 4mm, maximum PD  $\leq$  5mm, radiographic bone loss at the coronal third between 15% to 33%, and no tooth loss due to periodontitis); b) stage III – at least interdental CAL  $\geq$  5mm, radiographic bone loss extending to mild-third of the root; and tooth loss due to periodontitis; c) stage IV – interdental CAL  $\geq$  5mm and presence of deep periodontal lesions that extend to the apical portion of the root, and/or history of multiple tooth loss. In relation to the extension of periodontitis, localized forms were classified as  $<$  30% and generalized forms as  $\geq$  30% of affected teeth (Tonetti et al. 2018). Total periodontitis (periodontitis cases) was defined by the sum of moderate, severe and advanced periodontitis stages.

MetS definition was based on the combination of the following conditions: hypertension, dyslipidemia [elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein (HDL)] and/or elevated abdominal circumference. Currently, diabetes (increased plasma glucose) is not necessarily present in the definition of MetS (Alberti et al., 2009). According to the National Cholesterol Education Program (NCEP) and the International Diabetes Federation (IDF), the components reference

---

<sup>2</sup> PCPUNC15BR and PQ2NBR, Hu-Friedy®, Chicago, USA.

levels for the definition of MetS are: 1) arterial pressure – systolic 130mmHg and diastolic 85mmHg; 2) triglycerides – 150 mg/dL, and HDL cholesterol – males < 40mg/dL and females < 50mg/dL; 3) abdominal obesity by abdominal circumference (central obesity with ethnicity specific values) – males > 102cm (European males >94cm, Asian males >90cm) and females > 88cm or >80cm; 4) fasting glucose – 110 mg/dL or 100mg/dL (Alberti et al., 2009).

### **Statistical analysis**

First, a descriptive characterization of the sample was performed and case and control groups were compared in relation to the independent variables of interest through the Chi-square and Mann-Whitney tests, when appropriate.

Values of periodontal parameters (PI, BOP, PD, CAL) per individual were obtained by the sum of the measures of all periodontal sites and expressed as averages and/or percentages.

Periodontitis status, occurrence, severity and extension of periodontitis were compared between cases and controls through the Chi-square and Mann-Whitney tests, and crude odds ratio (OR) and their 95% confidence intervals (CI) were calculated, when appropriate.

The effect of variables of interest in the occurrence of periodontitis was evaluated through multivariate logistic regression. Variables presenting a p-value < 0.25 in the bivariate analysis were then included in the multivariate model for periodontitis [non-cases (0) and cases (1)] and manually removed (step by step) until the log-likelihood ratio test indicated that no variable should be removed. All variables included in the final multivariate models were determined to be independent through the assessment of their co-linearity. The quality of the model was determined by measures of the area under the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve, pseudo R<sup>2</sup> and the Hosmer-Lemeshow test.

The effect of variables of interest in clinical attachment level (CAL) by MetS components was evaluated through multivariate linear regression. Two predictive models were created including the following MetS components: model 1 – hypertension + dyslipidemia + elevated abdominal circumference; model 2 – hypertension + dyslipidemia + elevated abdominal circumference + diabetes. All variables were selected to enter the models and then manually removed (step by step), based on its biological plausibility and the changes in the coefficients of the

other variables in the model. Variables were retained in the final models when significant ( $p < 0.05$ ).

All analyses were performed using statistical software.<sup>3</sup> Results were determined to be significant when  $p < 0.05$ .

## Results

The distribution and comparison of variables of interest between cases (MetS) and controls are displayed in table 1. Individuals with MetS showed significantly higher body mass index (BMI) ( $p=0.003$ ; OR=1.84), and higher proportion of smokers ( $p=0.020$ ; OR=1.75) and alcohol users ( $p=0.019$ ; OR=1.58), when compared to controls. Other variables showed no significant differences between the groups (Table 1).

Table 2 shows the laboratorial condition of MetS components among cases. Periodontal status of the study sample is presented in table 3. Cases showed higher occurrence of periodontitis (cases = 54.6% and controls = 35.2%;  $p < 0.001$ ), as well as higher severity and extension of periodontitis. In addition, cases presented a worse periodontal status such as significantly higher PI, BOP, PD, and CAL, as well as the percentage of affected sites, when compared to controls.

The final multivariate logistic regression model for the occurrence of periodontitis is presented in Table 4. It was observed that MetS (OR=1.98), number of teeth up 14 (OR=1.61), BMI  $> 25\text{Kg/m}^2$  (OR=1.81) and smoking (OR=2.13) were significantly associated with periodontitis.

Table 5 shows the linear regression models for CAL according by components of MetS definition. Number of teeth up to 14 ( $p=0.027$ ) and smoking ( $p=0.001$ ) were associated with CAL when elevated abdominal circumference, hypertension and dyslipidemia were considered in the definition of MetS. When diabetes was considered as a component in the definition of MetS, together with the above-mentioned ones, age ( $p=0.015$ ) was also retained in the model associated with CAL.

---

<sup>3</sup> R Software, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

## Discussion

The present study showed that individuals with MetS showed a significantly worse periodontal clinical condition, expressed by higher PI, BOP, PD, CAL and percentage of affected sites, when compared to individuals without MetS. Moreover, cases (MetS) presented a significantly higher prevalence, severity and extension of periodontitis. MetS was also strongly associated with the occurrence of periodontitis (OR=1.98) after adjusting for confounding variables such as age, sex, alcohol use and smoking.

The metabolic syndrome (MetS), a clustering of abdominal obesity, dyslipidemia, and hypertension, is a major public health challenge (Ansarimoghaddam et al., 2018; Makkar et al., 2018). In the present study, MetS definition was based on the combination of hypertension, dyslipidemia [elevated triglycerides (TG) and low levels of high-density lipoprotein (HDL)] and/or elevated abdominal circumference (Alberti et al., 2009). Number of teeth and smoking were associated with CAL when using these MetS components in the diagnosis; when diabetes was added as a component, age was also associated with CAL. A positive correlation between glycemia and CAL was previously reported (Botero et al., 2012).

Different OR estimates for the association between MetS and periodontitis have been reported in the literature, varying from lower (Musskopf et al., 2017; Daudt et al., 2018; Koo et al., 2018) to higher (Jaramillo et al., 2017; Pham et al., 2018) ones. These variations may be explained by different sample sizes and sample characteristics, as well as the robustness of the criteria for both diseases. Findings from the present study are in accordance with those from the study of Gomes-Filho et al. (2016) (OR=2.11; 95%CI 1.01-4.40) in a sample of Brazilians and with the systematic review of Nibali et al. (2013) (OR=1.71; 95% IC 1.42-2.03 and a OR=2.09; 95%CI 1.28-3.44) when only studies with strict criteria for MetS and periodontitis were considered.

Recent studies reported a positive association between the severity and extension of periodontitis and MetS. Pham et al. (2018) demonstrated higher severity and extension of periodontitis associated with MetS and reported an OR estimate of 4.06 (95%CI 2.11-7.84) when comparing individuals with severe periodontitis with individuals without periodontitis. Kim et al. (2018) reported MetS

prevalence rates of 32.3%, 36.2% and 45.9% among men with no/mild, moderate and severe periodontitis, respectively.

A worsening in periodontal parameters was also previously related to an increase in MetS components in the diagnostic of the syndrome (Koo et al., 2018; Pham et al., 2018). Periodontitis was related to each MetS components, including obesity and hyperglycemia (Sakurai et al. (2019). These findings suggest a direct association between periodontitis and these MetS components.

Periodontitis, as well as MetS, is influenced by different components of the host immune system. Common inflammatory mediators have been previously described in both conditions (Jaramillo et al., 2017; Makkar et al., 2018). The biological plausibility for the association between periodontitis and MetS have been explained by the following mechanisms (Daudt et al., 2018): (i) the presence of continuous low-grade inflammatory status could lead to the development of insulin resistance and upset the balance of interactions between cytokines and the periodontium; (ii) periodontitis may also influence one's general health status by affecting the host's susceptibility to systemic diseases resulting from the accumulation of gram-negative bacteria and inflammatory mediators in the bloodstream, both of which lead to inflammation; and (iii) these features also characterize MetS.

While the specific mechanisms of the relationship between MetS and periodontitis are still under investigation, an association between the two conditions has been shown in cross-sectional studies (Furuta et al., 2013; Gomes-Filho et al., 2015; Kim et al., 2017; Musskopf et al., 2017; Koo et al., 2018; Pham et al., 2018), case-control studies (Han et al., 2012; Jaramillo et al., 2017), longitudinal studies (Sakurai et al., 2019; Kaye et al., 2016) and systemic reviews and meta-analyses (Nibali et al., 2013; Daudt et al., 2018).

Increase in prevalence of obesity has become a major health problem worldwide, and it has been associated with decreased life expectancy. Centrally accumulation of body fat is associated with insulin resistance, whereas distribution of body fat in a peripheral pattern is metabolically less important. Abdominal obesity is the most frequently observed component of MetS. Average prevalence of MetS is around 30% and it is associated with a two-fold increase in the risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and a 1.5-fold increase in the risk of all-cause mortality (Engin, 2017).

Tooth loss and MetS components, including obesity, elevated triglycerides, blood pressure, fasting glucose, and reduced high-density lipoprotein were previously evaluated (Furuta et al. 2016). Authors revealed that participants with  $\geq 3$  components had an increased risk of tooth loss (OR=1.54; 95%CI 1.01-2.37) when adjusting for age, gender, dental caries experience, attachment loss, oral hygiene status, number of teeth, tooth brushing frequency, smoking, and occupational status. It was also previously reported that maintaining teeth, eating slowly, and daily using secondary oral hygiene products were associated with a lower likelihood of MetS in the aged population (Saito et al. 2019).

Some limitations must be attributed to the present study though. The convenience sample may have some impacts on the external validity of the results, and the case-control design does not detect any temporal influence between both diseases. Other issue is that case-control studies are susceptible to selection bias, as both the exposure and disease/outcome have occurred by the time the patient is recruited into the study.

It is unclear whether the association between MetS and periodontitis is uni- or bidirectional. As shown in multiple studies, OR estimates for periodontitis increased with the number of MetS components present in an individual. However, as the vast majority of studies investigating this relationship presented a cross-sectional design, temporality and causality cannot be established. Longitudinal studies are needed to conclusively determine the direction of this relationship and to examine the possibility that MetS and periodontitis are both part of an “inflammatory phenotype” (Lamster & Pagan 2017). Moreover, it was speculated that the association between periodontitis and MetS might also be explained by shared common profile and risk factors (Abdala-Aslan et al., 2019).

In this scenario, the metabolic disturbances comprising MetS can play a role in the occurrence or severity of periodontitis (Kaye et al., 2016). Hence, it is important that periodontal diagnosis in individuals with MetS become part of the routine diagnostic procedures (Nibali et al., 2013, Musskopf et al., 2017) and that physicians are aware of the importance of periodontitis as a potential source of inflammatory load (Han et al., 2012).

## **Conclusions**

Overall, the present study demonstrated an important risk association between MetS and periodontitis. The prevalence, severity and extension of periodontitis were determined to be higher among individuals with MetS compared to controls. These findings are an important starting point to further prospective and intervention studies directed towards establishing cause and effect associations between MetS and periodontitis.

### **Acknowledgements**

The authors declare that there are no conflicts of interest. This study was supported by grants from the National Council of Scientific and Technological Development – CNPq, Brazil (Productivity Research Grant #303447/2016-8).

## References

1. Kinane DF, Bartold PM. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol 2000* 2007;43:278-279.
2. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res* 2012;91:914-920.
3. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
4. Lamster IB, Pagan M. Periodontal disease and the metabolic syndrome. *Int Dent J* 2017;67:67-77.
5. Daudt LD, Musskopf ML, Mendez M, Remonti LLR, Leitão CB, Gross JL, et al. Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Braz Oral Res* 2018;24;32:e35.
6. Ansarimoghaddam A, Adineh HA, Zareban I, Iranpour S, HosseinZadeh A, Kh F. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12:195-201.
7. Jaramillo A, Contreras A, Lafaurie GI, Duque A, Ardila CM, Duarte S, et al. Association of metabolic syndrome and chronic periodontitis in Colombians. *Clin Oral Investig* 2017;21:1537-1544.
8. Makkar H, Reynolds MA, Wadhawan A, Dagdag A, Merchant AT, Postolache TT. Periodontal, metabolic, and cardiovascular disease: exploring the role of inflammation and mental health. *Pteridines* 2018;29:124-163.
9. Fukui N, Shimazaki Y, Shinagawa T, Yamashita Y. Periodontal status and metabolic syndrome in middleaged Japanese. *J Periodontol* 2012;83:1363-71.
10. Abdalla-Aslan R, Findler M, Levin L, Zini A, Shay B, Twig G, et al. Where periodontitis meets metabolic syndrome - The role of common health-related risk factors. *J Oral Rehabil* 2019;Apr 8 [Epub ahead of print].
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Cardiol Rev* 2005;13:322-327.

12. Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2013;34:931-937.
13. Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Aust Dent J* 2010;55:252-259.
14. Han DH, Lim SY, Sun BC, Paek D, Kim HD. The association of metabolic syndrome with periodontal disease is confounded by age and smoking in a Korean population: the Shiwha-Banwol Environmental Health Study. *J Clin Periodontol* 2010;37:609-616.
15. Kwon YE, Ha JE, Paik DI, Jin BH, Bae KH. The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults. *J Clin Periodontol* 2011;38:781-786.
16. Gomes-Filho IS, das Mercês MC, de Santana Passos-Soares J, Seixas da Cruz S, Teixeira Ladeia AM, Trindade SC et al. Severity of periodontitis and metabolic syndrome: is there an association? *J Periodontol* 2016;87:357-66.
17. Kim OS, Shin MH, Kweon SS, Lee YH, Kim OJ, Kim YJ, et al. The severity of periodontitis and metabolic syndrome in Korean population: The Dong-gu study. *J Periodontal Res* 2018;53:362-368.
18. Sakurai SI, Yamada SI, Karasawa I, Sakurai A, Kurita H. A longitudinal study on the relationship between dental health and metabolic syndrome in Japan. *J Periodontol*. 2019;Feb 5 [Epub ahead of print].
19. Pataro AL, Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, Abreu MH, Costa JE. Association between severity of body mass index and periodontal condition in women. *Clin Oral Investig* 2012;16:727-734.
20. Cunha FA, Cota LOM, Cortelli SC, Miranda TB, Neves FS, Cortelli JR et al. Periodontal condition and levels of bacteria associated with periodontitis in individuals with bipolar affective disorders: A case-control study. *J Periodontal Res* 2019;1;63-72.
21. Costa FO, Guimarães AN, Cota LO, Pataro AL, Segundo TK, Cortelli SC, et al. Impact of different periodontitis case definitions on periodontal research. *J Oral Sci* 2009;51:199-206.
22. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States, findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 2000;71:743-751.
23. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2015;38:S8-S16.
24. Turesky S, Gimore ND, Glickman I. Reduced plaque formation by the chloromethyl analogue of vitamin C. *J Periodontol* 1970;41,41-43.

25. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol* 2018;45:S149-S161.
26. Botero JE, Yepes FL, Roldán N, Castrillón CA, Hincapie JP, Ochoa SP, et al. Tooth and periodontal clinical attachment loss are associated with hyperglycemia in patients with diabetes. *J Periodontol* 2012;83:1245-250.
27. Musskopf ML, Daudt LD, Weidlich P, Gerchman F, Gross JL, Oppermann RV. Metabolic syndrome as a risk indicator for periodontal disease and tooth loss. *Clin Oral Investig* 2017;21:675-683.
28. Koo HS, Hong SM. Prevalence and Risk Factors for Periodontitis Among Patients with Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2018;16:375-381.
29. Pham T. The association between periodontal disease severity and metabolic syndrome in Vietnamese patients. *Int J Dent Hyg* 2018;16:484-491.
30. Kim OS, Shin MH, Kweon SS, Lee YH, Kim OJ, Kim YJ, et al. The severity of periodontitis and metabolic syndrome in Korean population: The Dong-gu study. *J Periodontal Res* 2018;53:362-368.
31. Furuta M, Shimazaki Y, Takeshita T, Shibata Y, Akifusa S, Eshima N, et al. Gender differences in the association between metabolic syndrome and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Clin Periodontol* 2013;40:743-752.
32. Kaye EK, Chen N, Cabral HJ, Vokonas P, Garcia RI. Metabolic Syndrome and Periodontal Disease Progression in Men. *J Dent Res* 2016;95:822-828.
33. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2017;960:1-17.
34. Furuta M, Liu A, Shinagawa T, Takeuchi K, Takeshita T, Yamashita Y. Tooth loss and metabolic syndrome in middle-aged Japanese adults. *J Clin Periodontol* 2016;43:482-491.
35. Saito M, Shimazaki Y, Nonoyama T, Tadokoro Y. Number of teeth, oral self-care, eating speed, and metabolic syndrome in an aged Japanese population. *J Epidemiol* 2019;29:26-32.
36. Han DH, Lim S, Paek D, Kim HD. Periodontitis could be related factors on metabolic syndrome among Koreans: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2012;39:30-37.

Table 1. Association between metabolic syndrome and variables of interest.

<b>Variables</b>	<b>Cases (n = 122)</b>	<b>Controls (n = 366)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>p*</b>
<b>Age</b>				
35-45 years	51 (41.8%)	119 (32.5%)		
>45-55 years	71 (58.2%)	247 (67.5%)	0.67 (0.44-1.02)	0.062
<b>Sex</b>				
Female	84 (68.9%)	228 (62.3%)		
Male	38 (31.1%)	138 (37,7%)	1.33 (0.86-2.08)	0.096
<b>Body Mass Index (BMI)</b>				
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	32 (26.2%)	150 (41.0%)		
>25 kg/m <sup>2</sup>	90 (73.8%)	216 (59.0%)	<b>1.84 (1.17-2.93)</b>	<b>0.003</b>
<b>Smoking</b>				
No	96 (78.7%)	317 (86.6%)		
Yes	26 (21.3%)	49 (13.4%)	<b>1.75 (1.02-2.95)</b>	<b>0.020</b>
<b>Alcohol use</b>				
No/Former use	36 (29.5%)	146 (39.9%)		
Current use	86 (70.5%)	220 (61.1%)	<b>1.58 (1.02-2.48)</b>	<b>0.019</b>
<b>Educational levels</b>				
≤ 8 years	44 (36.1%)	109 (29.8%)		
> 8years	78 (63.9%)	257 (70.2%)	1.32 (0.85-2.04)	0.099
<b>Family income</b>				
Up to 2 BMW	63 (52.0%)	196 (53.6%)		
>2 to 4 BMW	59 (48.0%)	170 (46.4%)	0.92 (0.61-1.39)	0.357

**Last dental check-up**

Less than 2 years	53 (43.4%)	168 (45.9%)		
>2 years	69 (56.6%)	198 (54.1%)	<b>0.90 (0.59-1.36)</b>	<b>0.319</b>

---

\*Chi-square test; BMW = Brazilian minimum wage (equivalent to U\$320).

Significant OR estimates and p-values are shown in bold.

Table 2. Laboratorial condition of MetS components among cases.

<b>Components</b>	<b>Median (quartile, third quartile)</b>
Systolic blood pressure (mmHg)	139 (129, 143)
Diastolic blood pressure (mmHg)	86 (79, 95)
HDL cholesterol (mg/dL)	46.8 (37.9, 55.6)
Triglyceride (mg/dL)	182 (143, 254)
CRP (mg/dL)	0.09 (0.03, 0.17)
Fasting plasma glucose (mg/dL)	108 (98, 116)

Table 3. Periodontal clinical parameters of the individuals in the sample.

<b>Variables</b>	<b>Cases (n = 122)</b>	<b>Controls (n = 366)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>p*</b>
<b>Total periodontitis</b>		237		
No	55 (45.1%)	(64.8%)		
Yes	67 (54.9%)	129 (35.2%)	2.23(1.47- 3.39)	<0.001*
<b>Stage of periodontitis</b>		114	2.11 (1.36- 3.26)	<0.001*
Stage II	56 (83.6%)	(88.4%)		
Stage III and IV	11 (16.4%)	15 (11.6%)	3.14 (1.33- 7.27)	0.004
<b>Extension of periodontitis</b>			2.10 (1.33- 3.32)	<0.001*
Localized	47 (70.1%)	96 (74.4%)		
Generalized	20 (29.9%)	33 (25.6%)	2.60 (1.37- 4.87)	<0.002*
<b>Number of teeth</b>		66 (18.0%)	1.65 (1.05- 2.72)	0.023*
Up to 14	39 (40.0%)	137		
14-20	25 (20.5%)	(37.5%)	0.51(0.30- 0.86)	0.005*
>20	58 (47.5%)	163 (44.5%)	1.0	
<b>Plaque index (PI)</b>	2.61± 0.72	1.58 ± 0.79	NA	<0.001**
<b>Bleeding on probing (BOP)</b>	50.8 ± 30.2	42.5 ± 27.6	NA	0.007**
<b>% of sites with BOP</b>	22.3 ±15.5	19.0 ± 18.8	NA	0.012**
<b>Probing depth (PD)</b>	2.8 ± 1.8	2.4 ±1.3	NA	<0.001**
<b>% of sites with PD &lt; 4mm</b>	80.2 ± 18.0	84.0 ± 15.1	NA	0.014**
<b>% of sites with PD 4- 6mm</b>	14.1 ± 7.2	9.8 ± 5.9	NA	<0.001**

<b>% of sites with PD &gt; 6mm</b>	3.8 ± 1.9	2.0 ± 1.3	NA	<0.001**
<b>Clinical attachment level (CAL)</b>	4.6 ± 2.0	4.2 ± 1.5	NA	<0.001**
<b>% of sites with CAL &lt; 3mm</b>	32.6 ± 8.7	31.8 ± 6.6	NA	<0.001**
<b>% of sites with CAL ≥ 5mm</b>	21.2 ± 22.9	18.5 ± 18.6	NA	0.003**

---

BOP = bleeding on probing, PD = probing depth, CAL = clinical attachment level, mean ± s. d.; NA = not applicable.

\*Chi-square test, \*\*Mann-Whitney Test.

Table 4. Final logistic regression model for total periodontitis.

<b>Variables</b>	<b>Adjusted OR (95% CI)</b>	<b>p</b>
Metabolic syndrome (MetS)	1.98 (1.31 – 2.86)	0.004
Number of teeth up to 14	1.61 (1.02 – 2.04)	0.039
Body mass index > 25kg/m <sup>2</sup>	1.81 (1.26 – 2.21)	0.001
Smoking	2.13 (1.16 – 3.62)	0.001

Dependent variable: occurrence of total periodontitis (stages II + III + IV).

Hosmer-Lemeshow test ( $p = 0.028$ ); Pseudo R<sup>2</sup>: 38.7; area under the Receiver Operating Curve (ROC) for the model: 0.789.

Table 5. Predictive linear regression models for clinical attachment level (CAL) by components in the definition of Metabolic Syndrome (MetS).

<b>Variables</b>	<b>Coefficient</b>	<b>95% CI</b>	<b>R<sup>2</sup> change</b>	<b>p</b>
<b>Model 1 (adjusted R<sup>2</sup> = 0.423):</b>				
<b>elevated abdominal circumference + hypertension + dyslipidemia</b>				
Number of teeth up to 14	0.45	1.18 – 2.88	0.101	0.027
Smoking	2.83	1.51 – 6.912	0.172	0.001
Constant	16.32	NA	NA	< 0.001
<b>Model 2 (adjusted R<sup>2</sup> = 0.631):</b>				
<b>elevated abdominal circumference + hypertension + dyslipidemia + diabetes</b>				
Age	0.06	0.01 – 0.27	0.034	0.015
Number of teeth up to 14	0.41	1.23 – 2.92	0.352	0.006
Smoking	3.21	1.87 – 7.12	0.165	0.001
Constant	-2.75	NA	NA	0.017

NA = not applicable.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Uma importante associação entre SMet e periodontite foi verificada nesse estudo.
- A prevalência de periodontite total foi 54,6% no grupo caso e 3,2% no grupo controle. Quanto à gravidade, 16,8% no grupo caso apresentaram periodontite nos estágios III e IV enquanto o grupo controle apresentou 12,5% nesses mesmos estágios, periodontite generalizada foi encontrada em 30,2% no grupo caso e 28,5% no grupo controle. Portanto, confirmou-se a hipótese que prevalência, gravidade e extensão seriam maiores no grupo caso comparado ao controle.
- Dentre as variáveis sociais, comportamentais e biológicas analisadas ter até 14 dentes, IMC >25kg/m<sup>2</sup> e tabagismo apresentaram forte associação com a SMet no modelo de regressão logística.
- O modelo de regressão linear para a associação entre o NIC e componentes na definição de SMet, revelou que: (1) apresentar até 14 dentes e tabagismo foram significativamente associados com NIC quando a definição de SMet incluiu os critérios circunferência abdominal elevada, hipertensão e dislipidemia; (2) quando diabetes foi adicionado aos componentes na definição de SMet, além das variáveis acima mencionadas, a idade ( $p = 0,015$ ) também foi mantida no modelo final.
- Para pesquisas futuras são sugeridos estudos com amostras representativas diversas, com parâmetros periodontais e da Smet bem estabelecidos e análises estratificadas que explorem a influência dos diferentes componentes da SMet nos diferentes parâmetros de gravidade e extensão da periodontite. Além disso, desenhos longitudinais são necessários para melhor estabelecer a causalidade dessa associação.

## REFERÊNCIAS

1. ABDALLA-ASLAN, R. *et al.* Where periodontitis meets metabolic syndrome- The role of common health-related risk factors. **J Oral Rehabil.** 2019.
2. ALBERTI, K.G.M.M. The clinical implications of impaired glucose tolerance. **Diabetic. Med.** v. 13, p. 927–937, 1996.
3. ALBERTI, K. G. M. M. *et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation.** v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 2009.
4. ALBERTI, K.; ZIMMET, P. 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. 539–53, 1998.
5. ALBERTI, K.G.M.; ZIMMET, P.; & SHAW, J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. **The Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059–1062, 2005.
6. ALHABASHNEH, R. *et al.* The association between periodontal disease and metabolic syndrome among outpatients with diabetes in Jordan. **J Diabetes Metab Disord.** v. 14, n. 67, 2015.
7. DAUDT, L.D. *et al.* Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **Braz Oral Res** 24;32:e35, 2018.
8. EKE, P.I. *et al.* Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. **J Periodontol.** v. 86, n. 5, p. 611-22, 2015.
9. GOMES-FILHO, I.S. *et al.* Severity of periodontitis and metabolic syndrome: is there an association? **J Periodontol** v. 87, p. 357-66, 2016.
10. GRUNDY, S.M. *et al.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation.** v. 112, n. 17, p. 2735–2752, 2005.
11. JARAMILLO, A. *et al.* Association of metabolic syndrome and chronic periodontitis in Colombians. **Clin Oral Investig** v. 21, p. 1537-1544, 2017.

12. LAMSTER, I.B.; PAGAN, M. Periodontal disease and the metabolic syndrome. **Int Dent J.** v. 67, p. 67-77, 2017.
13. KAYE, E.K. *et al.* Metabolic Syndrome and Periodontal Disease Progression in Men. **J Dent Res.** v. 95, n. 7, p. 822-828, 2016.
14. KIM, O.S. *et al.* The severity of periodontitis and metabolic syndrome in Korean population: The Dong-gu study. **J Periodontal Res** v. 53, p. 362-368, 2018.
15. KOO, H.S.; HONG, S.M. Prevalence and Risk Factors for Periodontitis Among Patients with Metabolic Syndrome. **Metab Syndr Relat Disord** v.16, p. 375-381, 2018.
16. MUSSKOPF, M.L. *et al.* Metabolic syndrome as a risk indicator for periodontal disease and tooth loss. **Clin Oral Investig** v. 21, p. 675-683, 2017.
17. NESBITT, M.J. *et al.* Association of periodontitis and metabolic syndrome in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **Aging Clin Exp Res.** v. 22, n. 3, p. 238-42, 2010.
18. NIBALI, L. *et al.* Association Between Metabolic Syndrome and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 98, n. 3, p. 913–920, 2013.
19. PAPAPANOU, P.N. *et al.* Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **J Clin Periodontol** v. 45, p. 162-70, 2018.
20. PHAM, T. The association between periodontal disease severity and metabolic syndrome in Vietnamese patients. **Int J Dent Hyg** v. 16, p. 484-491, 2018.
21. SAKURAI, S.I. *et al.* A longitudinal study on the relationship between dental health and metabolic syndrome in Japan. **J Periodontol.** 2019.
22. TONETTI, M.S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K.S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **J Clin Periodontol** v. 45, p. S149-S161, 2018.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – FACULDADE DE ODONTOLOGIA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa com o título “Interrelações entre condições de saúde bucal e obesidade”. Os objetivos dessa pesquisa são avaliar a condição bucal de indivíduos que irão ser submetidos à cirurgia bariátrica (cirurgia de redução de estômago) e indivíduos que já foram submetidos a essa cirurgia. Para participar, você deverá preencher um formulário e será realizado em você um exame bucal. Trata-se de um exame odontológico rotineiro, trazendo pouco ou nenhum desconforto, onde serão anotados dados como condição da mucosa bucal, condição dos dentes e também condição da saúde gengival/periodontal. Poderá também ser coletadas em você amostras de fluidos bucais e células/tecidos para exames futuros, assim como uma análise de halitose (mau-hálito). Não há nenhum risco para a sua saúde em fazer o exame. Mas se for encontrada alguma alteração bucal, você será informado(a) e poderá ser encaminhado(a) para tratamento nas clínicas da Faculdade de Odontologia-UFMG. Não haverá despesas para você ao participar da pesquisa. Você tem inteira liberdade para retirar o seu consentimento a qualquer tempo, sem nenhum prejuízo. Os dados serão coletados apenas para esta pesquisa e os resultados serão tornados públicos a partir da defesa da tese de doutorado. Deve ficar claro que a sua **identidade será preservada**. A qualquer momento, você poderá entrar em contato com os pesquisadores abaixo.

Fernando de Oliveira Costa

(31) 3409-2470

André Luiz Pataro

(31) 3282-6054

Faculdade de Odontologia/UFMG, Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte-MG, Tel: 3409-2424

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa. Av. Antônio Carlos, 6627, Administrativa II - 2º andar, Campus Pampulha, CEP 31270-901. Tel: 3409-4592

#### AUTORIZAÇÃO

Eu, \_\_\_\_\_, aceito em participar da pesquisa intitulada provisoriamente “Inter-relações entre condições de saúde bucal e obesidade”. Declaro ter sido informado dos riscos e benefícios da pesquisa. Minha participação reflete meu interesse em colaborar para o desenvolvimento do projeto, tendo sido a mim facultada a possibilidade de aceitar ou não participar desse projeto de pesquisa, podendo retirar o meu consentimento a qualquer momento. Fui devidamente esclarecido (a) que os dados serão examinados e publicados pela equipe de pesquisadores, sendo preservada minha identidade.

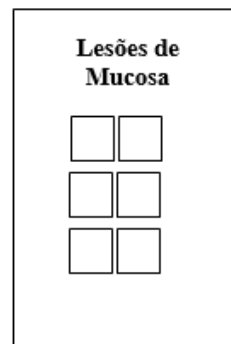
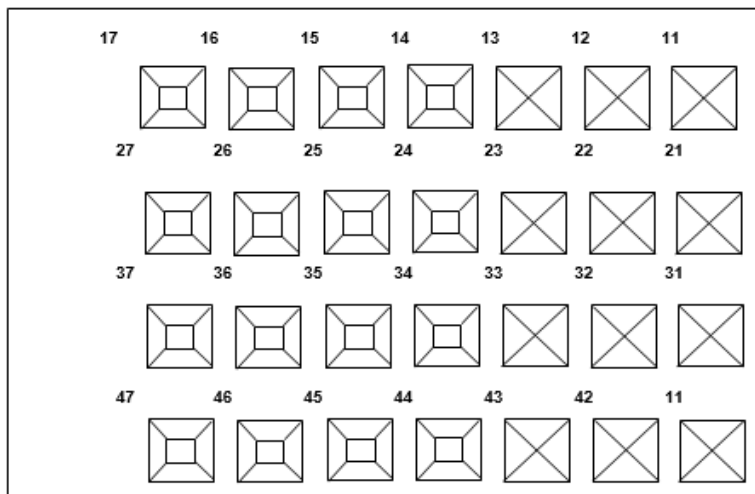
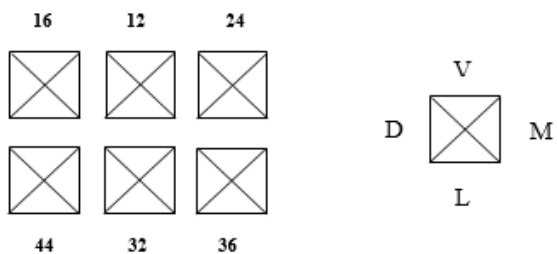
Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente ou responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

**APÊNDICE B – Índice de placa, exame dental e de mucosas**

Paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



**Uso de prótese**

nenhuma

PPR superior

PT superior

prótese fixa

PPR inferior

PT inferior



ANEXOS  
ANEXO A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

**Parecer nº. ETIC 578/07**

**Interessado(a): Prof. Fernando de Oliveira Costa**  
**Depto. de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológica**  
**Faculdade de Odontologia-UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 20 de fevereiro de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Inter-relações entre condições de saúde bucal e obesidade**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**

**Anexo B**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Aspectos epidemiológicos, microbiológicos e imunológicos da associação entre Transtorno Bipolar e Periodontite.

**Pesquisador:** Fernando de Oliveira Costa

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 30592413.3.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 694.261

**Data da Relatoria:** 19/06/2014

**Apresentação do Projeto:**

Os autores descrevem o projeto da seguinte maneira: "o presente estudo tem especial interesse em buscar evidências da associação de risco entre a depressão, o transtorno bipolar e a periodontite e, adicionalmente, verificar a influência desta condição clínica na resposta microbiológica e imunológica frente à periodontite. Para tal serão selecionados indivíduos com diagnóstico comprovado de depressão, através da utilização de parâmetros clínicos e testes psiquiátricos específicos, pretendendo-se estabelecer uma casuística mínima de 90 casos de indivíduos (45 indivíduos com depressão e 45 indivíduos com transtorno bipolar). Para obtenção de uma amostra consistente, esses indivíduos serão selecionados no setor de tratamento psiquiátrico do Hospital Borges da Costa anexo à faculdade de Medicina da UFMG. Para controles serão selecionados, aleatoriamente, 270 indivíduos com exame periodontal completo e com material coletado de amostras microbiológicas e imunológicas (armazenadas a -80 °C) de um banco de dados de uma amostra também hospitalar composto por 1200 indivíduos sem diagnóstico de depressão (examinados nas unidades de endocrinologia, obstetrícia e clínica geral da FM-UFMG). Após a seleção dos grupos, serão realizados os exames clínicos periodontais onde serão registrados, para cada paciente, os dados de índice de placa, profundidade de sondagem e nível clínico de inserção periodontal. Além disso, serão colhidas amostras do fluido gengival de todos

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 694.261

os indivíduos e realizados os exames laboratoriais pertinentes (PCR- reação de cadeia de polimerase para exames microbiológicos) e, para detecção dos níveis de interleucina (IL -1) e fator de necrose tumoral (TNF) - a utilização do Periostrom (Oralflo Inc. USA). Os resultados serão enviados para análise estatística para verificação ou não da associação entre a periodontite crônica com a depressão e transtorno bipolar nos aspectos epidemiológicos, microbiológicos e imunológicos mencionados acima."

**Objetivo da Pesquisa:**

Os autores descrevem: ", o presente estudo tem especial interesse em buscar evidências da associação de risco entre a depressão, o transtorno bipolar e a periodontite e, adicionalmente, verificar a influência desta condição clínica na resposta microbiológica e imunológica frente à periodontite.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Avaliam que não há "risco comprovado", embora a coleta de material de filme bacteriano possa causar desconforto ou sangramento. Como benefícios, identificam que os pacientes terão uma avaliação da sua condição de saúde bucal, receberão orientação sobre cuidado com a saúde bucal e caso necessitem, serão atendidos na Faculdade de Odontologia.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa é relevante e tem potencial para gerar informação científica nova.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

vApresentam folha de rosto devidamente assinada, projeto de pesquisa em duas versões, parecer consubstanciado aprovado ad referendum e a carta de aprovação definitiva, termo de compromisso de adesão à Resolução 466/12 e TCLE. O TCLE está bem elaborado, informa sobre direitos de não participar ou de sair da pesquisa após seu início. Informa que há risco de desconforto ou mesmo sangramento na coleta de filme bacteriano. Informa o contato da COEP. Informa que os participantes receberão uma cópia do TCLE.

**Recomendações:**

Recomendações devidamente atendidas adequado TCLE e providenciado registro da pesquisa na DEPE-HC.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Somos pela aprovação do projeto "Aspectos epidemiológicos, microbiológicos e imunológicos da associação entre Transtorno Bipolar e Periodontite" do pesquisador Fernando de Oliveira Costa

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/J 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 694.261

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 23 de Junho de 2014

---

**Assinado por:**  
**Maria Teresa Marques Amaral**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

## Anexo C

### CLÍNICA CIRÚRGICA TRAUMA ONE

CIRURGIA GERAL  
 CIRURGIA VIDEOLAPAROSCÓPICA  
 CIRURGIA DO TRAUMA  
 CIRURGIA DA OBESIDADE  
 CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO  
 CIRURGIA ENDÓCRINA  
 CIRURGIA ONCOLÓGICA  
 CIRURGIA DE VARIZES  
 CIRURGIA PROCTOLÓGICA  
 TRANSPLANTES

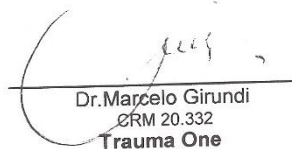


### DECLARAÇÃO

Por meio desse instrumento, a Clínica Cirúrgica **Trauma One** declara o interesse de o pesquisador André Luiz Pataro, inserido no programa de pós-graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Geria, nível doutorado, sob orientação do Prof. Dr. Fernando de Oliveira Costa, com o projeto intitulado provisoriamente "Inter-relações entre condições bucais e obesidade", desenvolver sua pesquisa em sua estrutura.

Ademais, deve ser ressaltado que a clínica disponibiliza toda a infra-estrutura e recursos humanos necessários para o desenvolvimento do estudo em questão.

Por ser verdade,

  
 Dr. Marcelo Girundi  
 CRM 20.332  
**Trauma One**

Belo Horizonte, 10 de julho de 2007.

AV. BARBACENA, 1018. 3º ANDAR. SANTO AGOSTINHO. CEP 30190-131  
 BELO HORIZONTE. MG. TEL (31) 3292-5929. (31) 3275-2129

EMAIL: trauma1@uol.com.br  
 www.trauma1.com.br  
 BEEP: trauma 1 - Central 138