UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

PAULA DE OLIVEIRA CUNHA

Avaliação periodontal e salivar de uma amostra de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 do município de Bauru-SP

BAURU
2015

PAULA DE OLIVEIRA CUNHA

Avaliação periodontal e salivar de uma amostra de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 do município de Bauru-SP

Dissertação apresentada a Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Reabilitação oral.

Orientador: Profa. Dra. Carla Andreotti Damante

BAURU
2015

C914a

Cunha, Paula de Oliveira
Avaliação periodontal e salivar de uma amostra de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 do município de Bauru-SP/ Paula de Oliveira Cunha. – Bauru, 2015.
93 p. : il. ; 31cm.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientador: Profa. Dra. Carla Andreotti Damante

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: 640.249
Data: 30/04/2014

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à **Maria Fernanda Aiko Praciano Cunha** ou MF, como já ficou conhecida por todos.

No mesmo mês que soube do resultado da prova para o Mestrado, soube que teria uma irmãzinha. Foi uma mistura de alegria e tristeza, afinal eu teria que me mudar pra Bauru e perderia todos os grandes momentos de descobertas que um bebê poderia ter.

MF, você e minha vida acadêmica têm a mesma idade. Enquanto você cresce e se desenvolve em Manaus, eu também vou dando meus primeiros passinhos em Bauru, tentando fazer sempre o meu melhor por aqui. Quando nós duas já estivermos grandinhas, vamos trocar nossas experiências e nos enchermos de orgulho da irmã.

AGRADECIMENTOS

"A vida de quem inventa de voar é paradoxal, todo dia. É o peito eternamente divido. É chorar porque queria estar lá, sem deixar de querer estar aqui. É ver o céu e o inferno na partida, o pesadelo e o sonho na permanência. É se orgulhar da escolha que te ofereceu mil tesouros e se odiar pela mesma escolha que te subtraiu outras mil pedras preciosas.

E começamos a viver um roteiro clássico: deitar na cama, pensar no antigo-eterno lar, nos quilômetros de distância, pensar nas pessoas amadas, no que eles estão fazendo sem você, nos risos que você não riu, nos perrengues que você não estava lá para ajudar. É tentar, sem sucesso, conter um chorinho de canto e suspirar sabendo que é o único responsável pela própria escolha. No dia seguinte, ao acordar, já está tudo bem, a vida escolhida volta a fazer sentido.".

(Ruth Manus)

Mais difícil que apoiar uma decisão de alguém que você tem a oportunidade de conviver diariamente, é compreender a ausência a que esta decisão leva. Agradeço a todos que sempre me apoiaram, torceram e motivaram durante este tempo:

À **minha família**, por fazerem do meu sonho, o seu sonho. Meu esforço, seu esforço. E agora, nada mais justo, minha vitória ser sua vitória. Conseguimos.

Aos meus **amigos de Manaus** por se manterem sempre presentes, mesmo que virtualmente. É ótimo reencontrá-los e sentir como se nunca tivesse estado longe.

Aos meus **professores da FAO-UFAM** pela enorme contribuição em minha formação e grandes incentivadores da minha vida acadêmica.

E agradeço a todos que tornaram o *"meu voo"* mais leve e significante, me acolhendo em Bauru:

À minha orientadora, **Profa. Dra. Carla Andreotti Damante**, pela confiança, orientação e oportunidades concedidas.

Aos demais **professores da Disciplina de Periodontia**, Prof. Dr. Sebastião Luiz Aguiar Greghi, Profa. Dra. Maria Lúcia Rubo de Rezende, Profa. Dra. Adriana Campos Passanezi Sant'Ana e Profa. Dra. Mariana Schutzer Ragghianti Zangrando, por sempre estarem dispostos a ensinar e ajudar, com grande paixão pelo o que fazem.

Aos **amigos da pós-graduação**, que acabam fazendo papel da nossa família em Bauru.

A todos os **funcionários do departamento de Periodontia**, sempre solícitos quando precisei de ajuda.

Ao **Prof. Dr. Rodrigo Cardoso de Oliveira**, pela disponibilidade em me receber sempre que tive dúvidas sobre as análises laboratoriais.

Aos funcionários do CIP, **Marcelo Milanda e Rafaela Alves da Silva**, e funcionária da Bioquímica, **Thelma Lopes da Silva**, pela atenção e ajuda prestada nos laboratórios.

Aos **alunos da graduação**, que me deram a oportunidade de aprender mais cada dia ao ajudá-los.

Aos **pacientes e amigos voluntários** que participaram desse estudo.

E a **DEUS**, pois se muito tenho a agradecer, é porque Ele permitiu que eu pudesse realizar meus sonhos.

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

À esta **Faculdade**, em nome da diretora **Profa. Dra. Maria Aparecida de Andrade Moreira Machado** e ao vice-diretor **Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos**, por nos oferecer a melhor infra-estrutura possível.

Ao **Prof. Dr. Guilherme dos Reis Pereira Janson**, presidente da Comissão de Pós-Graduação, por todo o auxílio e atenção.

Ao **Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Conti**, chefe do departamento de Prótese, por toda ajuda concedida.

Á **FAPEAM** (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas) pela credibilidade e concessão da bolsa de Mestrado (Decisão N°110/2013).

RESUMO

A inter-relação entre o diabetes mellitus (DM) e a doença periodontal (DP) aponta para o DM como fator de risco para DP, aumentando sua prevalência, extensão e severidade. Além disso, a DP é considerada a sexta complicação do DM. Diante da atual epidemia mundial de diabetes, incluindo aumento da incidência de casos de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) em pacientes cada vez mais jovens, o objetivo deste trabalho observacional foi avaliar a condição periodontal e salivar de uma amostra de pacientes com DM1 da cidade de Bauru-SP. Trinta pacientes divididos entre grupo teste (GDM1 – com diagnóstico de diabetes tipo 1) e grupo controle (GC - normoglicêmicos) foram avaliados clinicamente através dos parâmetros periodontais - profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NCI), índice de placa (IP) e índice de sangramento à sondagem (ISS) – e salivares – pH, capacidade tampão, glicose salivar e atividade da peroxidase, além disso tiveram a glicemia capilar mensurada. Para GDM1, foi solicitado a apresentação do resultado do teste de hemoglobina glicada (HbA1c) mais recente. A análise estatística foi feita através do teste t de student para dados pareados e correlação de Pearson ($p<0,05$). Entre os parâmetros clínicos periodontais, houve diferença estatisticamente significante entre os grupos apenas para IP e ISS ($p<0,01$). Quando as variáveis foram analisadas correlacionando-se aos resultados da HbA1c, as correlações positivas foram encontradas com IP e ISS ($p<0,01$). Os níveis de glicemia capilar apresentaram diferença estatisticamente significante entre grupos ($p<0,01$) e correlações positivas foram encontradas apenas no GC, nos parâmetros PS e NCI ($p<0,05$). Para análises salivares, nenhuma diferença estatisticamente foi encontrada entre os grupos ($p>0,05$). Concluiu-se que os pacientes com DM1 apresentaram pior condição periodontal, porém sem diferenças nos parâmetros salivares.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Doenças Periodontais, Saliva.

ABSTRACT

Periodontal and salivary evaluation of a sample of type 1 diabetes mellitus patients of Bauru – SP - Brazil

Diabetes Mellitus is a risk factor for periodontal disease increasing its prevalence, extension and severity. Periodontal disease is considered the sixth complication of diabetes. There is a global epidemic of diabetes, including an increase of incidence of type 1 diabetes (T1D) in younger patients. Thus, the aim of this observational study was to evaluate the periodontal and salivary condition of a sample of patients with T1D of Bauru – SP – Brazil. Thirty patients were divided in test group (T1DG – type 1 diabetes) and control (CG – normoglycemic). Periodontal clinical parameters were evaluated by means of probing depth (PD), bleeding on probing (BOP), clinical attachment level (CAL), plaque index (PI). Salivary tests consisted of pH, buffer capacity, salivary glucose and peroxidases activity. The capillary glycemia was recorded for all patients and the glycated hemoglobin (HbA1c) for the T1DG. The statistical analysis was performed through Student's t test for comparisons between groups and Pearson's correlation ($p<0.05$). Results showed statistically significant differences for groups for PI and BOP ($p<0.01$). Positive correlations were found for HbA1c, PI and BOP ($p<0.01$). Levels of capillary glycemia were statistically significant differences between groups ($p<0.01$). Positive correlations between capillary glycemia, PD and NCI were encountered only for control group ($p<0.01$). There was no significant difference between groups for salivary analysis ($p>0.05$). In conclusion, T1D patients present worse periodontal conditions and no difference in salivary parameters.

Key words: Diabetes Mellitus, Periodontal Disease, Saliva.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA

Figura 1 - Distribuição da doença periodontal de acordo com a severidade..... 59

QUADRO

Quadro 1 - Niveis glicêmicos usados como parâmetros para diagnóstico do Diabetes Mellitus..... 27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição da amostra por idade e gênero. Média do tempo de diabetes mellitus tipo 1 e hemoglobina glicada no grupo teste..... 57
Tabela 2 - Comparação dos parâmetros clínicos periodontais entre grupos..... 58
Tabela 3 - Resultados do teste de correlação de Pearson entre os parâmetros clínicos periodontais..... 58
Tabela 4 - Resultados do teste de correlação de Pearson entre parâmetros clínicos periodontais e hemoglobina glicada..... 59
Tabela 5 - Resultados do teste de correlação de Pearson entre parâmetros clínicos periodontais e níveis da glicemia capilar..... 60
Tabela 6 - Comparação dos parâmetros salivares entre grupos..... 60
Tabela 7 - Resultados do teste de correlação de Pearson entre parâmetros clínicos periodontais e níveis de glicose salivar..... 61
Tabela 8 - Resultados para atividade da peroxidase salivar entre grupos..... 61

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

µg/ml	Micrograma por mililitro
µl	Microlitro
µmol	Micromol
µmol/µl	Micromol por microlitro
A	Absorbância
ADA	American Diabetes Association
AGEs	Produtos finais da glicação avançada (*Advanced glycation end-products*)
AMGC	Automonitoramento da glicemia capilar
BSA	Albumina sérica bovina
C	Concentração de produto gerado
CRP	Proteína C-reativa
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DP	Doença periodontal
FCG	Fluido crevicular gengival
FOB-USP	Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo
GAD65	Antidescarboxilase do ácido glutâmico
GC	Grupo controle
GDM1	Grupo Diabetes Mellitus tipo 1
H	Hora
H_2O_2	Peróxido de hidrogênio
HbA1c	Hemoglobina glicada A1c
HCl	Ácido clorídrico
HLA	Antígeno leucocitário humano
IA2	Anti-tirosina fosfatase
IADPSG	Associação Internacional de Diabetes e Grupos de Estudo sobre Gravidez

IFN-γ	Interferon-γ
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IP	Índice de placa
ISS	Índice de sangramento à sondagem
l	Distância que a luz atravessa pelo corpo
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeo
mg/dl	Miligrama por decilitro
ml	Mililitro
mM	Milimolar
mm	Milímetro
MMP	Metaloproteinases da matriz
MMP-1	Metaloproteinase da matriz-1
MMP-2	Metaloproteinase da matriz-2
MMP-8	Metaloproteinase da matriz-8
mol/l	Mol por litro
mol/l	Mol por litro
mRNA	RNA mensageiro
NCI	Nível clínico de inserção
NF-κB	Fator de transcrição nuclear Kappa B
nm	Nanômetro
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPG	Osteoprotegerina
PBS	Solução tampão salina
PGE_2	Prostaglandina E_2
pH	Potencial hidrogeniônico
PMN	Polimorfonucleares
PS	Profundidade de sondagem
RAGE	Receptor para AGE
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa B

RGT	Reagente
rpm	Rotação por minuto
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SCN^-	Íon tiocianato
SMCG	Sistema de monitoramento contínuo da glicose
SPS	Sistema de peroxidase salivar
sRAGE	Receptor para AGE solúvel
STD	Padrão (*Standard*)
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF-α	Fator de necrose tumoral α
TTG	Teste de tolerância à glicose
U	Unidades Internacionais
U/l	Unidades internacionais por litro
U/mg	Unidades internacionais por miligrama
U/ml	Unidades internacionais por mililitro
Znt	Anti-transportador de zinco

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
ϵ	Coeficiente de extinção molar
Δ	Delta
±	Desvio padrão (Mais ou menos)
γ	Gama
°C	Graus Celsius
=	Igual
κ	Kappa
≥	Maior ou igual
>	Maior que
®	Marca registrada
≤	Menor ou igual
<	Menor que
%	Porcentagem
~	Aproximadamente

SUMÁRIO

1 **INTRODUÇÃO 15**

2 **REVISÃO DE LITERATURA 21**

2.1 DIABETES MELLITUS 23
2.1.1 Conceito e Classificação 23
2.1.2 Epidemiologia 25
2.1.3 Diagnóstico e Controle Metabólico 26
2.1.4 Manifestações sistêmicas 28
2.1.5 Manifestações Orais 29
2.2 DIABETES MELLITUS E A DOENÇA PERIODONTAL 29
2.2.1 Efeitos do diabetes mellitus no periodonto 30
2.2.2 Efeitos da doença periodontal no controle metabólico 34
2.2.3 Terapia periodontal e o diabetes mellitus 36
2.3 SALIVA E O DIABETES MELLITUS 37
2.3.1 Conceito, Composição e Função salivar 37
2.3.2 Ação dos componentes no pH e Capacidade tampão 38
2.3.3 Peroxidase Salivar 39
2.3.4 Alterações na saliva devidas diabetes mellitus 40
2.3.5 Glicose Salivar 41

3 **PROPOSIÇÃO 43**

4 **MATERIAL E MÉTODOS 47**

4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA 49
4.2 EXAME CLÍNICO PERIODONTAL 50
4.3 COLETA DA SALIVA TOTAL 50
4.4 COLETA DE SANGUE PERIFÉRICO 51
4.5 ANÁLISES SALIVARES 51
4.5.1 pH e Capacidade Tampão 51

4.5.2 Glicemia salivar 51
4.5.3 Atividade da peroxidase salivar 52
4.5.4 Quantificação de proteínas 53
4.6 ANÁLISE ESTATÍSICA 53

5 **RESULTADOS 55**

6 **DISCUSSÃO 63**

7 **CONCLUSÕES 71**

REFERÊNCIAS 75

ANEXOS 85

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é um grupo clínico e geneticamente heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam a elevação crônica nos níveis de glicose no sangue como característica comum (MEALEY; OATES, 2006). Esta hiperglicemia se deve a defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Associação Americana de Diabetes (ADA) usam a etiologia da doença para classificação do DM em quatro classes clínicas: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), sendo DM1 e DM2 as duas principais categorias.

O DM1 é resultado da destruição de células β-pancreáticas com consequente deficiência na produção de insulina, já o DM2 caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina, levando a um estado de resistência ao hormônio. As complicações do DM estão diretamente relacionadas ao quadro de hiperglicemia em longo prazo, acometem ambos os tipos e dividem-se em alterações macro e microvasculares. As alterações macrovasculares incluem doença arterial coronária, doença cerebrovascular e doença vascular periférica. As microvasculares incluem retinopatia, nefropatia e neuropatia. No âmbito bucal, as complicações podem incluir queilose, fissura, ressecamento das mucosas, diminuição do fluxo salivar, dificuldade de cicatrização e alteração da microbiota, onde a doença periodontal é o achado mais comum (MATTHEWS, 2002; NEGRATO; TARZIA, 2010). A doença periodontal foi reconhecida como a sexta complicação mais frequente do diabetes (LÖE, 1993).

Historicamente, as pesquisas envolvendo a inter-relação entre diabetes e a doença periodontal focavam nas mudanças vasculares no tecido periodontal, hipofunção de granulócitos, aumento da instabilidade tecidual resultante da produção reduzida de colágeno e/ou aumento da atividade da colagenase gengival e mudanças da microbiota bucal. As investigações mais atuais, realizadas em níveis celulares/moleculares, demonstraram mudanças comuns na fisiologia sistêmica e forneceram evidências iniciais de potenciais mecanismos responsáveis pela associação. Dentre elas, estão as alterações do fenótipo das células imunes e

elevação sérica de citocinas pró-inflamatórias e níveis lipídicos. Mais recentemente, alguns estudos demonstraram que a periodontite pode por si causar estas mesmas alterações e, na presença do diabetes, pode exacerbar essas mudanças. A inter-relação entre doença periodontal e diabetes fornece um exemplo de doença sistêmica predispondo a uma infecção oral, e uma vez que a infecção está estabilizada, é capaz de exacerbar a doença sistêmica (Iacopino, 2001).

É possível propor pelo menos duas hipóteses para testar a relação entre periodontite e diabetes. A primeira propõe uma causa direta ou uma relação modificadora em que a consequente hiperglicemia e hiperlipidemia do diabetes resultam em alterações metabólicas que podem exacerbar a periodontite inflamatória induzida por bactérias. A segunda hipótese propõe que uma infeliz combinação de genes (conjuntos de genes) poderia resultar em um hospedeiro que, sob a influência da variedade de fatores ambientais, poderia desenvolver tanto a periodontite como o diabetes. É claro que é possível que os dois mecanismos propostos nas hipóteses não sejam independentes, mas que eles funcionem juntos em um conjunto complexo de eventos (SOSKOLNE; KLINGER, 2001).

Desde 1960, estudos evidenciam a relação entre DM e periodontite. Independente do tipo de diabetes da população do estudo, os resultados apontam para uma maior prevalência, extensão e severidade da doença periodontal. Há evidências clínicas e epidemiológicas que fornecem suporte para o conceito de que a infecção periodontal contribui para pior controle glicêmico em pessoas com DM. No entanto, são necessários ainda mais ensaios controlados rigorosos, em diversas populações, para estabelecer consistentemente que o tratamento de infecções periodontais pode influenciar no controle metabólico e, possivelmente, na redução da carga de complicações (TAYLOR, 2001).

Outra vertente sobre as complicações bucais deste grupo aponta para evidências de que os pacientes diabéticos têm secreção e composição salivar diferente de indivíduos não diabéticos (MOREIRA et al., 2009). Um fluxo salivar prejudicado e a composição alterada de saliva pode aumentar a suscetibilidade à cárie, doenças periodontais e lesões da mucosa bucal (BEN-ARYEH et al., 1993).

As complicações do DM são a principal causa de morbimortalidade nos países desenvolvidos. Um incisivo controle dos níveis de glicose no sangue, através do uso de medicamentos, dieta e acompanhamento médico passam a fazer parte da rotina dos pacientes. Devido ao crescente número de novos casos diagnosticados de diabetes e em pacientes cada vez mais jovens, além dos altos índices de complicações orais, as consultas odontológicas preventivas deveriam ser incluídas na abordagem terapêutica dos diabéticos, principalmente com enfoque periodontal.

Para um melhor entendimento dos mecanismos dessas doenças crônicas, bem como oferecimento de melhores tratamentos aos pacientes, estudos populacionais devem ser realizados a fim de associar fatores comuns entre a doença periodontal e o diabetes e possíveis alterações nos parâmetros salivares. Principalmente, aqueles relacionados ao DM1, uma vez que estudos que correlacionam as condições periodontais e da saliva desses pacientes são pouco frequentes.

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Conceito e classificação

Diabetes Mellitus (DM) é um grupo clinicamente e geneticamente heterogêneo de doenças que afetam o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas (MEALEY; OATES, 2006), com uma elevação anormal nos níveis de glicemia. Outrora classificada de acordo com tratamento (insulinodependente e não insulinodependente), atualmente o DM é classificado baseado em sua etiologia. A classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) inclui quatro classes clínicas: Diabetes mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e Diabetes mellitus gestacional (DMG). Ainda há duas categorias, referidas como pré-diabetes (glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída) que, no entanto, não se tratam de entidades clínicas e sim fatores de risco para o desenvolvimento do DM e doenças cardiovasculares (SBD, 2014).

O DM1, que constitui cerca de 5 a 10% dos casos, resulta da destruição das células β-pancreáticas com consequente deficiência na secreção de insulina. Essa destruição tem caráter autoimune ou idiopático. Os marcadores de autoimunidade são os autoanticorpos anti-insulina, anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD65), anti-tirosina fosfatases (IA2 e IA2B) e anti-transportador de zinco (Znt). Esses anticorpos podem estar presentes meses ou anos antes do diagnóstico clínico, ou seja, na fase pré-clínica da doença, e em até 90% dos indivíduos quando se detecta hiperglicemia (SBD, 2014). Além do componente autoimune, o DM1 apresenta intensa associação a determinados genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), alelos que podem suscitar o desenvolvimento da doença ou proteger contra ela. Há uma associação comum entre suscetibilidade genética e genótipo HLA, tanto na periodontite como no diabetes mellitus. Embora nenhuma associação fosse observada com DM2, uma elevada percentagem de diabéticos tipo 1 expressa ou o alelo HLA-DR3 ou HLA-DR4 ou a configuração DR3/DR4 heterozigótica. Esta

associação é, provavelmente, devido à sua estreita associação com diferentes alelos na região HLA-D do gene. Alguns alelos DQ estão associados com risco aumentado de diabetes, enquanto outros associados com a resistência. Também tem sido sugerido que a região HLA-D pode influenciar a susceptibilidade dos indivíduos a DM1, influenciando a capacidade secretória de Interleucina-1 (IL-1) e Fator de necrose tumoral α (TNF-α) dos monócitos (SOSKOLNE; KLINGER, 2001). O DM1 geralmente está presente em crianças e adolescentes, com pico entre 10 e 14 anos, embora alguns estudos demonstraram 15% a 30% de todos os novos casos diagnosticados são em pacientes depois dos 30 anos de idade (LAAKSO; PYORALA, 1985). Em pacientes mais velhos, a destruição das células β do pâncreas acontece de forma mais lenta do que em crianças, com início menos abrupto dos sintomas (MEALEY; OATES, 2006). A forma lentamente progressiva em adultos é referida como diabetes autoimune latente do adulto (LADA, acrônimo em inglês de *latent autoimune diabetes in adults*) (SBD, 2014). A deficiente produção de insulina em pacientes com DM1 torna a utilização de insulina exógena necessária para sustentar a vida, justificando a antiga nomenclatura "diabetes insulinodependente" (ADA,2005).

O DM2 é a forma presente em 90% a 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina. Ocorre um aumento da resistência à insulina associado a variável incapacidade das células β-pancreáticas em secretar quantidades suficientes de insulina para compensar (MEALEY; OATES, 2006). O diagnóstico pode levar muitos anos porque a hiperglicemia aparece gradualmente e muitas vezes sem sintomas (DEFRONZO; FERRANNINI, 1991). O DM2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos (SBD, 2014). A maioria dos pacientes com DM2 é obesa ou apresenta um aumento da porcentagem de gordura corporal distribuída predominantemente na região abdominal (ADA, 2014). Embora pacientes com DM2 não precisem de tratamento com insulina para sobreviver (não insulinodependente), a insulina pode se tornar parte do tratamento médico para o controle metabólico.

A categoria de outros tipos específicos de DM é composta por quadros clínicos cuja origem pode ser devido a defeitos genético na função das células β, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino,

endocrinopatias, induzido por medicamentos ou agentes químicos, infecções ou associado a outras síndromes genéticas (SBD, 2014; ADA, 2014).

O DMG é definido como qualquer intolerância à glicose, de magnitude variável, com início ou diagnóstico durante a gestação e que geralmente se resolve após o parto. No entanto, após deliberações em 2008-2009, a Associação Internacional de Diabetes e Grupos de Estudo sobre Gravidez (IADPSG), um grupo de consenso internacional com representantes de várias organizações obstétricas e do diabetes, incluindo a ADA, recomendou que as mulheres de que possuam alto risco e que na consulta inicial de pré-natal já preencham os critérios para diabetes fora da gestação serão classificadas não como diabetes gestacional mas como diabetes mellitus. Aproximadamente 7% de todas as gravidezes (variando de 1 a 14%, dependendo da população estudada e os testes de diagnóstico empregados) são complicadas pela DMG, resultando em mais de 200.000 novos casos anualmente. (SBD, 2014; ADA, 2014).

2.1.2 Epidemiologia

Em 1985, estimava-se haver 30 milhões de adultos com DM no mundo, com a incidência crescendo em progressão geométrica, há uma projeção de chegar a 300 milhões em 2030 (WILD et al., 2004). No Brasil, no final da década de 1980, estimou-se a prevalência de DM na população adulta em 7,6%, alcançando 10,3% em 2012. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes, o Brasil ocupa a quarta posição entre os países com o maior número de pessoas com diabetes, sendo 11,9 milhões em 2013. (BERTOLDI et al., 2013). Algumas cidades brasileiras apresentam uma prevalência ainda maior, como São Carlos (13,5%) e Ribeirão Preto (15%) (MALERBI; FRANCO, 1992; BOSI et al., 2009)

Atualmente, sabe-se que a incidência de DM1 vem aumentando, particularmente na população infantil com menos de 5 anos de idade (KARVONEN et al., 2000). Na cidade de Bauru, a incidência de DM do tipo 1 vem aumentando ao longo dos anos e pode ser classificada pelo padrão global de incidência como alta ou muito alta nos últimos 10 anos. Entre 1987 e 2002 a incidência teve um aumento de 9,6 vezes (NEGRATO et al., 2010).

A grande variação global de incidência entre e dentro dos principais grupos genéticos sugere que os fatores ambientais desempenham um papel importante na etiologia de DM1. Infelizmente, o nosso conhecimento dos possíveis fatores de risco ambiental de DM1 ainda é muito limitado. Fatores de risco divulgados por estudos epidemiológicos que podem acelerar o processo patogênico são: ambiente frio, alta taxa de crescimento, infecções e eventos estressantes. Os fatores de risco que podem iniciar o processo autoimune incluem a exposição precoce a proteínas do leite de vaca, nitrosaminas ou eventos fetais precoces, como incompatibilidade de grupo sanguíneo ou alguma infecção viral fetal (NEGRATO et al., 2010).

2.1.3 Diagnóstico e controle metabólico

O critério diagnóstico foi modificado, em 1997, pela ADA, posteriormente aceito pela OMS e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Atualmente há três formas de diagnosticar o DM utilizando a glicemia: 1) Sintomas de poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada acrescidos de glicemia casual > 200 mg/dl; 2) Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl; 3) Teste de tolerância à glicose (TTG): Glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose > 200 mg/dl. Em julho de 2009, foi proposta a utilização de hemoglobina glicada (HbA1c) como critério de diagnóstico para o DM, porém existem alguns problemas para a aplicação desse parâmetro como critério diagnóstico do DM como as hemoglobinopatias, anemias hemolítica e ferropriva, além das diferenças étnicas (Quadro 1).

Categoria		***Glicemia (mg/dl)***			***HbA1c (%)***
		Jejum*	Casual**	2h após ingestão de 75g de glicose	
Glicemia normal		<100	-	<140	< 5,7
Pré-diabetes	Glicemia de jejum alterada	100-125	-	-	≥ 5,7 e ≤ 6,4
	Intolerância à glicose	-	-	≥140 e <200	
Diabetes Mellitus		≥126	≥200 + sintomas	≥200	≥ 6,5

Fonte: Adaptado da ADA, 2014.

* Jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas; **Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição.

O termo genérico “hemoglobina glicada” refere-se a um conjunto de substâncias formadas com base em reações entre a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares. O termo “hemoglobina glicosilada” tem sido erroneamente utilizado como sinônimo de hemoglobina glicada. O processo de “glicação” de proteínas envolve uma ligação não enzimática e permanente com açúcares redutores como a glicose, já o processo de “glicosilação” envolve uma ligação enzimática e instável (ULRICH; CERAMI, 2001). Devido a esta ligação altamente estável, a hemoglobina glicada permanece durante toda a vida útil do eritrócito (~120 dias). Em um paciente com diagnóstico de diabetes, o teste de HbA1c é utilizado para monitorar o controle glicêmico, fornecendo uma estimativa do nível médio de glicose no sangue no intervalo de 2 a 3 meses (MEALEY; OATES, 2006).

O tratamento do diabetes baseia-se na busca pela correção da hiperglicemia. No DM1, a insulinoterapia perfaz o item principal no esquema terapêutico, já no DM2, o controle metabólico inclui estratégias que visam a mudança no estilo de vida, reorganização da dieta e se necessário, uso de medicamentos. A terapêutica

medicamentosa pode se dá através de duas formas: uso de insulina ou hipoglicemiantes orais (ADA, 2014; SBD, 2014).

Sabe-se que o controle dos níveis glicêmicos de pacientes diabéticos reduz de forma significativa as complicações inerentes ao DM. Assim, métodos que avaliam a frequência e a magnitude da hiperglicemia são imprescindíveis no acompanhamento do DM, por vezes auxiliando nos ajustes do tratamento. Para tanto, além do teste de HbA1c, que avalia o controle glicêmico em longo prazo, existem aqueles que detectam flutuações da glicemia ao longo do dia, como o automonitoramento da glicemia capilar (AMGC) e o sistema de monitoramento contínuo da glicose em líquido intersticial (SMCG) (SBD, 2014).

O AMGC, como o próprio nome já sugere, é realizado pelo próprio paciente e deve ser utilizado de forma complementar ao exame de HbA1c. É realizado com a sobreposição de uma gota de sangue capilar em uma fita biossensora descartável contendo glicose desidrogenase ou glicose oxidase acoplada a um dispositivo médico (glicosímetro). Após sofrer ação enzimática, há uma reação eletroquímica diretamente proporcional à concentração de glicose. A faixa de medição vai de 10 a 600 mg/d (dependendo da marca do monitor) (COSTER et al., 2000). Atualmente é recomendada para pacientes com DM1 e aqueles com DM2 em uso de insulina (SBD,2014).

O SMCG permite medir continuamente a glicose no liquido intersticial, o que pode identificar tendências do perfil glicêmico que não tenham sido identificadas pela AMGC. O sistema funciona mediante a implantação de um sensor no tecido subcutâneo, que transmite informações a um aparelho monitor, as quais podem ser transferidas para um computador. Apesar de o SMCG ser bastante útil em diversas situações clinicas, nem sempre esta disponível no nosso meio, especialmente no Sistema Único de Saúde (SUS). (SBD,2014).

2.1.4 Manifestações sistêmicas

A palavra *diabetes* possui origem grega e significa sifão, referindo-se a grande excreção de urina (poliúria) típica do DM. Já a palavra *mellitus*, de origem latina, denota doce, remete ao alto conteúdo de glicose encontrado na urina dos

diabéticos (glicosiúria). As características clínicas do DM já eram descritas em 1500 a.C., no Egito (DELFINO; MOCELIN, 1997). Juntamente com poliúria e glicosiúria, a polidipsia, polifagia e perda de peso devido à hiperglicemia figuram os principais sintomas do DM.

Além dos sintomas clássicos, a hiperglicemia crônica pode levar a complicações microvasculares: neuropatia, retinopatia e nefropatia; e complicações macrovasculares: doença arterial coronária, doença cerebrovascular e doença vascular periférica (MATTHEWS, 2002).

2.1.5 Manifestações orais

Além das manifestações sistêmicas, também são documentadas alterações bucais no diabetes não diagnosticado ou mal controlado. Sendo as mais comuns: redução do fluxo salivar e as alterações na composição da saliva, alterações do paladar, ardência bucal, queilose, fissuras, maior tendência a infecções bucais (bacterianas e fúngicas), atraso na cicatrização e alterações na microbiota (SDB, 2014; NEGRATO; TARZIA, 2010). Estudos apontam que esta alteração na microbiota do biofilme dental pode ser responsável pelo desenvolvimento de cáries e, possivelmente, pela doença periodontal (DP) (MEALEY, 1998). A literatura é enfática em apontar a DP como o achado mais prevalente e significativo, considerando-a a sexta complicação mais frequente do DM (LÖE, 1993).

2.2 Diabetes e a doença periodontal

A doença periodontal é uma doença infecciosa/inflamatória crônica que acomete tanto a gengiva (gengivite) como o suporte ósseo (periodontite). É caracterizada por inflamação gengival, formação de bolsa periodontal, perda da inserção conjuntiva e reabsorção do osso alveolar, ocasionando mobilidade e possível perda do elemento dentário acometido. Grupos específicos de anaeróbios gram-negativos no biofilme dental são reconhecidos como seus principais agentes etiológicos. Entretanto, estima-se que a maior parte do dano tecidual observado

seja causado de maneira indireta, através de um desequilíbrio entre a resposta do hospedeiro e a virulência dos periodontopatógenos.

Desde meados da década de 60, a literatura relata sobre a relação entre o diabetes e a DP (GLOGAUGER; SIMA, 2013). As pesquisas revelam forte evidência que o DM é um fator de risco para gengivite e periodontite e o nível de controle glicêmico parece ser um determinante importante nesta relação (MEALEY; OATES, 2006; SANTACROCE; CARLAIO; BOTTALICO, 2010; PRESHAW et al., 2012). Um grande número de estudos epidemiológicos demonstrou que a periodontite apresenta maior prevalência, incidência e severidade em pacientes com DM quando comparados com indivíduos sem diabetes (TAYLOR, 2001). Adicionalmente, pacientes com pobre controle metabólico experimentam maiores risco de DP em relação aos diabéticos bem controlados (IACOPINO, 2001; MEALEY; OATES, 2006). Esses achados parecem correlacionar-se ao grau de controle metabólico, assim como ao tempo de duração do diabetes e a presença de complicações médicas a ele associadas (SBD, 2014).

Chávarry et al. (2009) apuraram se DM é realmente associado com periodontite de alta gravidade após o ajuste para possíveis fatores de confusão, e se o DM influencia a resposta à terapia periodontal. Dos 49 estudos transversais que preenchiam os critérios de inclusão, 27 documentaram uma maior extensão e severidade da periodontite em pacientes diabéticos em comparação com aqueles que não têm DM. Uma meta-análise indicou uma diferença média estatisticamente significante estimada em perda de inserção clínica em 1 mm entre os indivíduos que tem e os que não têm DM. Essa diferença foi encontrada principalmente em pacientes com DM2, enquanto que a diferença estimada no nível de inserção entre os pacientes com DM1 e indivíduos saudáveis do grupo controle não foi estatisticamente significante.

2.2.1 Efeitos do DM no periodonto

Muitos dos meios pelos quais o DM influencia o periodonto têm uma fisiopatologia similar às clássicas complicações micro e macrovasculares presentes nesses pacientes. Os mecanismos do efeito do DM no decurso da patologia periodontal ainda não são claros, mas a severidade das duas doenças (DM e DP)

mostrou-se dependente de vários fatores de risco, tais como a duração e o controle metabólico do DM, bem como a idade do paciente, comportamento social, nível de higiene oral e de certos fatores agravantes (fumo, por exemplo) (PRANCKEVICIENE et al., 2014).

Por volta de 1980, a hipótese proposta pelos pesquisadores era de que os níveis elevados de glicose no fluido crevicular gengival (FCG) encontrado nos pacientes diabéticos poderia favorecer o crescimento de certas espécies de bactérias no meio ambiente subgengival, levando ao aumento da susceptibilidade e progressão da doença periodontal. No entanto, o contexto atual sugere que não há influência do DM sobre a microbiota periodontal (TAYLOR; PRESHAW; LALLA, 2013).

Pesquisas revelam que a hiperglicemia irá prejudicar a saúde periodontal através de três caminhos: alteração da resposta imune do hospedeiro frente à infecção bacteriana, monócitos/macrófagos hiper-responsivos e formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs) (MEALEY; OATES, 2006; PRESHAW et al., 2012; PRANCKEVICIENE et al., 2014; STANKO; HOLLA, 2014).

A aparente ausência de diferenças significativas na microflora patogênica sugere que alterações na resposta imune do hospedeiro podem ter uma grande influência sobre o aumento da prevalência e gravidade da destruição periodontal vista em diabéticos (MEALEY; OATES, 2006). A função das células imunes, incluindo neutrófilos, monócitos e macrófagos, é alterada. A aderência de neutrófilos, quimiotaxia e fagocitose são muitas vezes prejudicada, o que pode inibir a morte bacteriana na bolsa periodontal e aumentar significativamente a destruição periodontal (MEALEY; OATES, 2006; GLOGAUER; SIMA, 2013; PRANCKEVICIENE et al., 2014).

Embora haja redução na função dos neutrófilos, a linha de células de monócitos/macrófagos pode apresentar aumento na resposta a antígenos bacterianos. Os monócitos/macrófagos hiper-responsivos induzem um aumento significativo da produção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios (MEALEY; OATES, 2006; STANKO; HOLLA, 2014). Quando desafiado com lipopolissacarídeo (LPS), monócitos de pacientes diabéticos tipo 1 produzem significativamente

maiores concentrações de fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucina-1β (IL-1β) e prostaglandina E_2 (PGE2) que monócitos de indivíduos não diabéticos (SALVI et al., 1997). Em termos de destruição tecidual, acredita-se que a IL-1β recruta células inflamatórias, facilita a degranulação de leucócitos polimorfonucleares (PMN), aumenta a síntese de mediadores inflamatórios, como as prostaglandinas, e metaloproteinases da matriz (MMP), inibe a síntese de colágeno e ativa tanto os linfócitos B e T. O TNF-α é o maior sinal para apoptose celular, reabsorção óssea, secreção de MMP, expressão da molécula de adesão intercelular e produção de interleucina-6 (IL-6). Uma vez produzido, o IL-6 estimula a formação de osteoclastos, promove a reabsorção óssea osteoclástica e facilita a diferenciação de células T (IACOPINO, 2001).

Traços da hiper-respota dos monócitos/macrófagos têm sido observados com frequência no FCG, um transudato seroso que reflete a atividade inflamatória local. Nesses casos, o FCG caracteriza-se por uma alta concentração de mediadores pró-inflamatórios, citocinas, quimiocinas e metaloproteinases da matriz (PGE_2, IL-1, IL-6, TNF-α, IL-8, MMP-1, MMP-2 e MMP-8) (SDB, 2014). Em um estudo com pacientes diabéticos com periodontite, aqueles com níveis de HbA1c em mais de 8% tinham níveis de fluido crevicular de IL-1β quase duas vezes maior que os indivíduos com níveis de HbA1c <8% (ENGEBRETSON et al., 2004).

Os AGEs constituem grande variedade de substâncias formadas a partir de interações amino carbonila, de natureza não-enzimática, entre açúcares redutores ou lipídeos oxidados e proteínas, aminofosfolipídeos ou ácidos nucléicos (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008). A taxa de *turnover* de proteínas para glicoxidação, o grau de hiperglicemia e a extensão do estresse oxidativo no ambiente são considerados fatores-chave na formação de AGEs e as proteínas intracelulares e extracelulares podem ser igualmente glicadas e oxidadas (ZIZZI et al., 2013). Existem vários mecanismos através dos quais AGEs podem afetar o comportamento das células, tais como aprimorar a inflamação, estimulando a apoptose, ou afetar a produção de matriz extracelular (GRAVES et al., 2005). AGEs podem levar ao estresse celular, exercendo efeitos pró-inflamatórios/oxidantes diretamente ou por meio da interação com receptores da superfície celular. Através de vias independente dos receptores, os AGEs podem ter impacto diretamente sobre a integridade estrutural da parede do vaso e membrana basal subjacente; em

particular, uma excessiva ligação cruzada de moléculas de matriz (por exemplo, colágeno) pode conduzir a uma alteração da matriz-matriz e as interações célula-matriz. No que diz respeito da via dependente do receptor, está bem estabelecido que os AGEs podem exercer também os seus efeitos patogênicos por ação nos locais de ligação celular/receptores (ZIZZI et al., 2013).

AGEs frequentemente agem sobre o colágeno, aumentam sua ligação cruzada resultando na formação de macromoléculas de colágeno altamente estáveis. Estas moléculas se acumulam nos tecidos devido à sua resistência à degradação enzimática normal e *turnover* tecidual. O colágeno AGE-modificado se acumula nas paredes dos vasos sanguíneos maiores, espessando a parede do vaso e o estreitando do lúmen. Além disso, o colágeno vascular AGE-modificado possui uma afinidade para a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e provoca um acúmulo de LDL na parede dos vasos, o que contribui para alterações aterosclerótica características de complicações macrovasculares da diabetes. As membranas basais das células endoteliais também acumulam macromoléculas de colágeno AGE-modificadas, o que pode resultar em aumento da espessura da membrana basal na microcirculação, alterando o transporte homeostático normal de toda a membrana. Este aumento da espessura da membrana basal é visto nos vasos sanguíneos do periodonto de diabéticos (MEALEY; OATES, 2006). Outro mecanismo pelo qual os AGEs podem atrasar a cicatrização de feridas é pela apoptose induzida através de células produtoras de matriz extracelular, o que reduz o número de osteoblastos que podem participar na reparação de osso reabsorvido (GRAVES et al., 2006).

O receptor para AGE (RAGE) se encontra na superfície de células de músculo liso, células endoteliais e monócitos/macrófagos e neurônios. Este receptor é encontrado no periodonto e um aumento de 50% em mRNA para RAGE foi identificado nos tecidos gengivais de indivíduos com DM2 em comparação a controle não-diabéticos. A interação AGE-RAGE em monócitos aumenta o stress oxidativo celular e ativa o fator de transcrição nuclear Kappa B (NF-κB), que altera o fenótipo de monócito/macrófago e resulta no aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1β, IL-6, TNF-α e Interferon-γ (IFN-γ), que por sua vez ativa os osteoclastos e liberação de MMPs e consequente destruição do tecido conjuntivo e reabsorção óssea. (MEALEY; OATES, 2006; SANTACROCE;

CARLAIO; BOTTALICO, 2010). O aumento de stress oxidativo também foi demonstrado na gengiva de pacientes diabéticos, em associação com um aumento da acumulação de AGEs. Complementar a estes achados, Lalla et al (2000) investigou tratamentos feito com RAGE solúvel (sRAGE), o domínio de ligação do ligante extracelular do RAGE que antagoniza a interação dos ligantes com todo o receptor, diminuindo os níveis de TNF-α, IL-6 e MMPs nos tecidos gengivais e suprime a perda óssea alveolar de um forma dose-dependente em animais diabéticos. É essa interação entre o receptor RAGE e AGEs em tecidos periodontais que é usada para explicar, em parte, a elevação acentuada dos níveis de IL-1β, TNF-α, e PGE2 observada no FCG de indivíduos diabéticos em comparação com indivíduos normoglicêmico (MEALEY; OATES, 2006).

É importante notar que quando AGEs se ligam ao seu receptor RAGE a sinalização, fenótipo e função celular são criticamente impactadas, a inflamação aumenta, e o stress oxidativo e o comprometimento da reparação tecidual continuam. A infecção periodontal potencializa ainda mais este ciclo vicioso no hospedeiro diabético suscetível levando à destruição periodontal mais grave e acelerada (TAYLOR; PRESHAW; LALLA, 2013).

Outrossim atribui-se às interações AGE e AGE-RAGE ao aumento dos níveis de citocinas e mediadores inflamatórios, o eixo AGE-RAGE tem sido associado à osteoclastogênese através do aumento na expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL) e diminuição da osteoprotegerina (OPG) em vários tipos de células. Estudos no FCG demonstrou que RANKL e a proporção RANKL/OPG são maiores em pacientes diabéticos mal controlados com periodontite em comparação com indivíduos bem controlados ou não-diabéticos com status periodontal semelhante (TAYLOR; PRESHAW; LALLA, 2013).

2.2.2 Efeitos da doença periodontal no controle metabólico

Diversos trabalhos apontam que a relação entre o DM e a DP acontece de forma bidirecional, onde as alterações no sistema imune celular e humoral devido à hiperglicemia tornam o DM um fator de risco para a DP, bem como o caráter inflamatório da DP influencia no controle metabólico, aumenta a tolerância à insulina

e aumenta o risco para outras complicações diabéticas (IACOPINO, 2001; LAMSTER; LALLA, 2001; MEALEY; OATES, 2006).

Devido à predominância de bactérias gram-negativas anaeróbias na infecção periodontal, o epitélio ulcerado da bolsa poderia constituir uma fonte crônica ao desafio sistêmico para produtos bacterianos e mediadores inflamatórios produzidos localmente. O TNF-α, IL-6 e IL-1, todos os mediadores importantes da inflamação periodontal, têm demonstrado ter efeitos sobre a glicose e o metabolismo lipídico, particularmente após uma infecção aguda ou trauma. O TNF-α, IL-6 e IL-1 são descritos como antagonistas da ação da insulina, tendo o TNF-α ainda poder de interferir no metabolismo lipídico (TAYLOR, 2001).

Os estudos sugerem que pacientes com periodontite, particularmente aqueles colonizadas por organismos Gram-negativos, tais como *P. gingivalis, Tannerella forsythensis, e Prevotella intermedia*, têm marcadores séricos de inflamação significativamente mais elevados, tais como a proteína C-reativa (CRP), IL-6 e fibrinogênio que indivíduos sem periodontite. A disseminação sistêmica desses organismos ou seus produtos podem induzir uma bacteremia ou endotoxemia, induzindo a um estado inflamatório elevado e estimulando o aumento dos níveis de marcadores inflamatórios no sangue (MEALEY; OATES, 2006). Igualmente ao TNF-α, IL-6 e IL-1, a CRP está relacionada à resistência a insulina, além de ser um preditor de doença cardiovascular (PRESHAW et al., 2012). Periodontopatógenos foram identificados em quantidades significativas em placas de ateroma, sugerindo que a colonização de bactérias orais migrou pelo sistema microvascular. A bacteremia transitória poderia contribuir para a iniciação e progressão de placas de ateroma nas paredes arteriais, tendo sido correlacionada com a aterosclerose e doenças cardiovasculares (SIMA; GLOGAUER, 2013)

Estudos mostram que a incidência da microalbuminúria e doença renal em estágio final é aumentada em duas e três vezes, respectivamente, em indivíduos diabéticos que também têm periodontite severa. Além disso, as pessoas com diabetes e periodontite grave têm um risco três vezes maior de mortalidade cardiorrenal em comparação com aqueles sem periodontite severa (PRESHAW et al., 2012).

2.2.3 Terapia periodontal e o diabetes

O objetivo do tratamento periodontal é reduzir o número de patógenos das áreas afetadas e remover ambientes propícios à colonização microbiana através de terapias cirúrgicas/não-cirúrgicas com emprego de antibiótico quando necessário.

A extenuante literatura sobre a inter-relação do DM com a DP, onde a DP é capaz de prejudicar o controle metabólico e alterar a tolerância à glicose, nos levaria a hipótese que o tratamento para DP auxiliaria no controle dos níveis glicêmicos. No entanto, não foi o resultado encontrado por alguns pesquisadores.

Estudos envolvendo tratamento periodontal mecânico sozinho relataram melhora apenas da condição periodontal (sem mudança no controle glicêmico), enquanto outras pesquisas, incluindo uso antibióticos sistêmicos em adição a terapia mecânica relataram uma melhora tanto do controle glicêmico como saúde periodontal. Há a hipótese de que os resultados diferenciais devido ao uso de antibióticos (especialmente a doxiciclina) podem envolver vários mecanismos, incluindo resposta do hospedeiro e, possivelmente, a inibição do processo de glicosilação não enzimática (TAYLOR, 2001).

A primeira meta-análise que buscava quantificar os efeitos da terapia periodontal sobre o nível de controle metabólico em indivíduos diabéticos foi realizada por Janket et al., em 2005. Um total de 456 pacientes foi incluído na análise, com o tratamento periodontal como preditor e a mudança real no nível de HbA1c, como o resultado. A redução real média no nível de HbA1c foi de 0,38% para todos os estudos, 0,66%, quando restrita aos diabéticos tipo 2, e 0,71% se houve administração de antibióticos. No entanto, nenhum foi estatisticamente significante.

A revisão sistemática publicada em 2014, por Wang et al., concluiu que o tratamento periodontal leva a uma modesta redução na HbA1c, juntamente com a melhoria da condição periodontal em pacientes diabéticos após 3 meses de acompanhamento. No entanto, o efeito da terapia periodontal não pôde ser observada no período de acompanhamento de 6 meses.

Estas observações são importantes porque as reduções na HbA1c estão associados com um risco reduzido de complicações da diabetes. Por exemplo, cada redução de 1% na HbA1c foi associada a reduções de 21% no risco para qualquer complicação relacionada com diabetes, 21% das mortes relacionadas ao diabetes, 14% para o infarto do miocárdio e 37% para as complicações microvasculares (PRESHAW et al., 2012)

Os autores têm sugerido que futuros estudos devem se concentrar apenas em pacientes com DM2, visto que é o tipo mais prevalente e os pacientes afetados geralmente têm um controle metabólico deficiente. Inegavelmente, há dificuldades em estudar o DM1 nesse ambiente em particular pois são indivíduos geralmente mais jovens (e, portanto, há um menor risco de periodontite), têm um estilo de vida global mais disciplinado (e pode ser mais cooperativo com os hábitos de saúde bucal) e com rígido controle metabólico basal (assim melhorias podem ser mais difícil de alcançar). Além disso, vários ajustes de insulina (especialmente naqueles em uso da bomba de insulina) podem confundir potenciais resultados da terapia periodontal sobre os níveis de HbA1c mesmo dentro de períodos curtos (LALLA, 2007).

2.3 Saliva e o Diabetes mellitus

2.3.1 Conceito, composição e função da saliva

A saliva é uma secreção exócrina mucosserosa, constituída por água (99%), componentes orgânicos e inorgânicos (1%) com funções biológicas essenciais para a homeostase da cavidade oral. Estão presentes, ainda, imunoglobulinas, enzimas, proteínas, mucinas e produtos nitrogenados como ureia e amônia. A saliva por estar em constante contato com os dentes e mucosa oral, funciona como solução de limpeza, lubrificante, tampão e reservatório de íons de cálcio e fosfato que são essenciais para a remineralização de lesões de cárie iniciais. A maior parte da função protetora da saliva é resultado da promoção do equilíbrio ecológico na cavidade oral através do *clearence*, agregação e aderência reduzida por meios

imunológicos e não imunológicos, bem como atividade antimicrobiana direta. (ACEVEDO, 2010; PREETHI; RESHMA; ANAND, 2010)

2.3.2 Ação dos componentes no pH e capacidade de tampão

Os componentes salivares interagem em funções relacionadas nas seguintes áreas: (1) bicarbonatos, fosfato e ureia, ato de modular pH e a capacidade tampão da saliva; (2) as proteínas de macromolécula e mucinas servem para limpar, agregar e/ou anexar microrganismos orais e contribuem para o metabolismo da placa dentária; (3) cálcio, fosfato e proteínas trabalham juntos como um fator anti-solubilidade e modulam a desmineralização e remineralização; e (4) as imunoglobulinas, proteínas e enzimas proporcionam uma ação antibacteriana (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001).

O pH normal da saliva é de 6 a 7, o que significa que ela é ligeiramente ácida. O pH no fluxo salivar pode variar de 5,3 (baixo fluxo) para 7,8 (pico de fluxo). Glândulas salivares maiores contribuem com a maior parte do volume de secreção e teor de eletrólito presentes na saliva, enquanto que glândulas salivares menores contribuem com pouco volume da secreção e mais de as substâncias do grupo sanguíneo (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001).

A capacidade tampão da saliva envolve três sistemas tampão: o carbonato, fosfato e proteínas tamponantes. Esses sistemas funcionam em diferentes faixas de pH. Enquanto o tamponamento ótimo para os sistemas de fosfato e carbonato ocorre a pH 7,2 e 6,3, respectivamente, o tamponamento de pH abaixo de 5 baseia-se no sistema de proteínas. A capacidade de tamponamento é um dos diversos parâmetros monitorado na clínica. Foi recomendado para ser uma parte da avaliação de risco de cárie, embora a relação entre tamponamento salivar e cárie seja controversa e frequentemente discutida. Descobertas recentes mostraram que baixa capacidade tampão foi significativamente associada com erosão grave. (CHEAIB et al., 2012).

2.3.3 Peroxidase salivar

O sistema peroxidase salivar (SPS) é um dos mais importantes sistemas de defesa não imunológicos na saliva. Ele consiste de peroxidase salivar, também, chamada de sialoperoxidase ou lactoperoxidase, proveniente das glândulas parótidas; mieloperoxidase derivada de leucócitos, proveniente do FCG; e outros componentes (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001; GONÇALVES et al., 2008).

A lactoperoxidase é capaz de inibir o crescimento de uma ampla variedade de bactérias, incluindo bactérias gram-positivas e gram-negativas. Além disso, o SPS é ativo contra fungos, vírus e micoplasma, bem como alguns tipos de células tumorais de mamíferos (PRUITT; ADAMSON, 1977). o SPS é capaz de regular a quantidade e distribuição de microrganismos orais, previne a acumulação tóxica de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), catalisa subprodutos metabólicos bacterianos, como o tiocianato, que é altamente tóxico para os sistemas bacterianos e inativa muitos compostos cariogênicos e mutagênicos (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001; AREN et al., 2003).

As glândulas salivares secretam enzima peroxidase, bem como o íon tiocianato (SCN^- derivado da dieta). A enzima catalisa a oxidação SCN^- pelo H_2O_2 . O peróxido de hidrogênio é excretado pelas bactérias orais e pelas células do hospedeiro em quantidades que variam com o estado do metabolismo celular, dieta e outros fatores. A forma oxidada de SCN^- pode temporariamente inibir o crescimento, respiração e metabolismo da maioria das espécies bacterianas orais (AREN et al., 2003). A atividade das peroxidases aumenta na presença de inflamação gengival, retornando aos níveis normais quando a saúde oral é restaurada (GONÇALVES et al., 2008).

A exsudação de leucócitos através do sulco gengival na saliva ocorre durante a gengivite e determinação da taxa de migração de granulócitos através da medição da atividade da peroxidase tem sido utilizado para avaliar a doença periodontal inflamatória. Vários investigadores observaram que houve um aumento considerável na atividade da peroxidase salivar em gengivite experimental que diminuiu após higiene oral normal ter sido retomada. Reduções na produção de saliva poderiam vir a ter um impacto negativo sobre cárie dentária e outras infecções através de

diminuição do *clearance* salivar, capacidade tampão e atividade antimicrobiana (AREN et al., 2003)

2.3.4.Alterações na saliva devido diabetes mellitus

A qualidade e quantidade de saliva são os principais parâmetros a considerar. A qualidade da saliva é definida pela sua quantidade de proteína, viscosidade, pH e capacidade tampão, já a quantidade é relacionada, principalmente, ao fluxo (CHEAIB et al., 2012),

Há evidências de que os pacientes diabéticos têm secreção e composição salivar diferente de indivíduos não diabéticos. No entanto, a literatura contém resultados contraditórios quanto à taxa de fluxo da saliva, concentração de cálcio e pH, com diabéticos apresentando saliva mais ácida (MOREIRA et al., 2009). Um fluxo salivar prejudicado e a composição alterada de saliva pode aumentar a suscetibilidade à cárie, doenças periodontais e lesões da mucosa bucal (BEN-ARYEH et al., 1993).

A xerostomia é frequentemente citada como um problema em pacientes com DM. Uma vez que o controle da secreção salivar é feita pelo sistema nervoso autônomo, é possível que as neuropatias que afetam o sistema nervoso simpático ou parassimpático podem ter efeitos diferenciais sobre o fluxo ou composição da saliva (DODDS et al, 2000). Outra explicação para a xerostomia origina da sialose, que é uma doença multifatorial das glândulas salivares, caracterizada por um crescimento bilateral indolor, principalmente, mas não exclusivo, das parótidas. Este crescimento é geralmente seguido por uma perda de produção de saliva que conduz à xerostomia. Esta doença não é inflamatória nem tumoral, mas degenerativa. Ela está ligada a uma alteração na regulação neuro-autônomo da glândula causada por um desmielinização e consequente atrofia das células mioepiteliais. Isto prejudica o mecanismo de secreção, que é um resultado de uma estimulação de receptores adrenérgicos α e β das células acinares que fisiologicamente induz a exocitose (NEGRATO; TARZIA, 2010).

Quando o fluxo de saliva diminui, muitas alterações bucais podem ocorrer, tais como: aumento da concentração de mucina e glicose; decréscimos na produção

e/ou ação de fatores antimicrobianos; ausência de uma metaloproteína chamada gustina, que contém zinco e é responsável pela maturação constante das papilas gustativas; gosto ruim; candidíase bucal; aumento da esfoliação células após o contato, devido a uma lubrificação deficiente; aumento proliferação de microrganismos patogênicos; língua saburrosa e halitose. Algumas outras alterações podem ocorrer como uma consequência da hiperglicemia crônica: alterações na língua, geralmente referidos como uma ardência bucal; doença periodontal; manchas brancas devido à desmineralização dos dentes; atraso na cicatrização de feridas; uma maior tendência para infecções e líquen plano (NEGRATO; TARZIA, 2010).

2.3.5 Glicose salivar

A concentração de alguns componentes da saliva pode estar associada a certas doenças sistêmicas, refletindo o estado hormonal, imunológico, neurológico, emocional, nutricional e metabólico do paciente (MANDEL, 1989). A glicose é uma pequena molécula que se difunde facilmente através da membrana dos vasos sanguíneos, passa do soro sanguíneo para o fluido gengival, alcançando a saliva através do sulco gengival (BELAZI et al., 1998). Muito se discute sobre a presença e concentração de glicose na saliva de pacientes diabéticos e o possível uso deste parâmetro como meio não invasivo para monitoramento da glicemia.

A maioria das pesquisas envolve pacientes com DM2 e os resultados para correlações entre a glicemia salivar e glicemia do soro, como a HbA1c, variam de média a alta, havendo estudos que não apontam relação alguma ou ainda uma fraca correspondência. Algumas vezes, a correlação positiva é encontrada apenas quando se trata de pacientes com mau controle metabólico. Após recente revisão sistemática, os autores concluíram que há um aumento global significativo na concentração de glicose salivar e uma evidente correlação entre os níveis glicêmicos encontrados na saliva e no sangue, através do HbA1c. Estes resultados suportam o potencial dos níveis de glicose salivar como um biomarcador para o DM2, fornecendo um método menos doloroso e invasivo para investigação, bem como para monitorar os níveis de glicose no sangue em grandes grupos de pacientes com DM (MASCARENHAS; FATELA; BARAHONA, 2014)

Shahbaz et al. (2014) avaliaram a glicose salivar, proteínas totais e albumina em pacientes com DM1 e compararam com grupo controle de não diabéticos, além de correlacionarem os níveis séricos e glicose salivar em pacientes com DM1. Os resultados mostraram níveis elevados de glicose salivar, proteínas totais e albumina no grupo DM1 em comparação com controles saudáveis. Ademais, os níveis de glicose no soro e salivar em pacientes com DM1 foram significativamente correlacionados. Os autores tomaram como desfecho que a glicose salivar poderia ser usada para monitoramento de DM.

Baseado nesses achados, Soni & Jha (2014) desenvolveram um biosensor óptico não invasivo para análise da glicose salivar. Utiliza tiras de papel para co-imobilizar glicose oxidase e um corante sensível ao pH que mudam de cor devido à formação de ácido glucônico durante a reação enzimática. Esta mudança de cor pode ser estimada através de um scanner de escritório e um software capaz de interpretar a representação das cores, relacionando com a concentração de glicose para deduzir a curva de calibração biossensor.

3 Proposição

3 PROPOSIÇÃO

O estudo se propõe a avaliar a condição periodontal de uma amostra de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 da cidade de Bauru-SP, através de parâmetros clínicos periodontais, comparando-os com um grupo de pacientes normoglicêmicos e, ainda, correlacionar tais dados com valores de glicemia capilar e análises de amostras salivares que incluem: pH, capacidade tampão, atividade da peroxidase salivar e concentração de glicose.

4 Material & Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Recrutamento e seleção dos pacientes

Esse estudo observacional descritivo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos da FOB-USP, sob parecer 640.249 (anexo A). Foram recrutados um total de 37 pacientes que foram divididos em grupo teste (GDM1) e grupo controle (GC). Os critérios de inclusão para o grupo teste foram: diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1, idade entre 18 e 35 anos e presença de pelo menos um dente por sextante. Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, não estar dentro da faixa etária citada e desdentados totais. Dos pacientes diabéticos recrutados, três foram excluídos por se tratarem de menores de idade, 3 não tiveram interesse e uma desistiu de sua participação. Não houve exigências sobre o controle metabólico. O grupo controle foi formado por voluntários da mesma faixa etária e sem histórico de doenças sistêmicas. Dessa forma, os grupos teste e controle foram constituídos de 15 pacientes, cada. Todos os participantes da pesquisa assinaram o TCLE (anexo B).

As consultas iniciais foram agendadas para o período matutino, onde foi realizado a anamnese, exame periodontal, coleta de saliva e verificação da glicemia capilar. As consultas subsequentes foram agendadas conforme necessidade de cada paciente. Foi requisitado que os pacientes do grupo teste (DM) trouxessem cópia de seu hemograma mais recente, que constasse resultados da HbA1c para ser registrado em seu prontuário.

Os pacientes que não se enquadraram ou que não quiseram participar desse estudo foram encaminhados de acordo com suas necessidades para avaliação e tratamento nas clínicas da Faculdade de Odontologia de Bauru, sem prejuízos para o seu atendimento.

4.2 Exame clínico periodontal

Todos os pacientes foram examinados com uma sonda periodontal milimetrada Carolina do Norte e espelho bucal no. 5 considerando os índices:

1. Profundidade de sondagem (PS): 6 sítios por dente.
2. Nível clínico de inserção (NCI): 6 sítios por dente. Determinado a partir das medidas de profundidade de sondagem e recessão/hiperplasia, para determinação da distância entre a junção cemento-esmalte e o fundo do sulco ou bolsa.
3. Índice de sangramento à sondagem (ISS): 6 sítios por dente. Índice dicotômico de Ainamo & Bay, 1975.
4. Índice de placa (IP): 4 sítios por dente. Índice dicotômico de Ainamo & Bay, 1975.

Todos os dentes foram avaliados, com exceção de terceiros molares e implantes.

A calibração do examinador foi realizada utilizando sonda periodontal milimetrada com medições duplicadas de PS e NCI no intervalo de 24h entre a primeira e a segunda avaliação. A porcentagem de concordância obtido pelo teste Kappa, usado como medida de reprodutibilidade intra-examinador, foi de 89%.

4.3 Coleta de saliva total

A saliva estimulada foi coletada no período entre 8 às 10h da manhã, na primeira consulta, após o exame intra-oral, pela técnica do cuspe.

Foi solicitado ao paciente que fizesse um breve bochecho com água imediatamente prévia à coleta. A produção de saliva foi estimulada através da mastigação de um pedaço de Parafilm®, durante 10 minutos, e os pacientes foram orientados a cuspir a saliva produzida em um recipiente estéril (tubo Falcon). Ao final do período estipulado para a coleta, o tubo era vedado e armazenado em gelo para

o transporte até o laboratório para análises. Cada amostra teve o pH, a capacidade tampão, atividade da peroxidase e glicose salivar estimados.

4.4 Coleta do sangue periférico

Prosseguindo com a sequência da consulta inicial, foi realizada a mensuração da glicemia capilar. Uma agulha descartável componente do kit glicosímetro Onetouch® Ultramini® (Johnson & Johnson, USA) foi usada para obtenção de uma gota de sangue da polpa digital que colocada na fita biossensora apresentava o resultado da glicemia capilar, em mg/dl, interpretado pelo aparelho. O valor apresentado pelo aparelho foi registrado no prontuário de cada paciente.

4.5 Análises salivares

4.5.1 pH e Capacidade tampão

As análises para o pH e capacidade tampão foram realizadas imediatamente após a coleta das amostras. O pH salivar foi medido usando um phmêtro e a capacidade tampão foi avaliada de acordo com o método de Ericsson e Bratthall (1989). Um ml de saliva foi adicionado a um recipiente com 3 ml de HCl (0,005 mol/l). Depois de um período de espera de 20 min para a eliminação dióxido de carbono, o pH da solução foi medido. Valores de pH ≥5.6 foram considerados como capacidade “alta”, ao passo que aqueles entre 4,1-5,5 foram rotulados como “média” e aqueles ≤4 foram definidos como “baixa”. O restante das amostras foi congelado a -80°C, em microtubos (Eppendorf®) identificados, para posterior avaliação da atividade da peroxidase salivar e glicemia.

4.5.2 Glicemia salivar

As amostras salivares foram descongeladas em temperatura ambiente e posteriormente centrifugadas a 5000 rpm, durante 10 minutos. O sobrenadante foi utilizado para determinação da glicose salivar através do kit Glucose Liquicolor (In

Vitro Diagnóstica). O kit é composto pelo reagente enzimático (RGT) e o padrão de glicose (STD) e as soluções foram preparadas de acordo com o fabricante em cubetas de vidro individuais. A solução blank consistia em 1ml do RGT, a solução padrão era composta por 1ml do RGT acrescido de 10µl do STD e a amostra possuía 1ml de RGT e 10µl de saliva. Depois de homogeneizadas, as soluções seguiram para banho-maria sob temperatura de 37°, por 5 minutos. As leituras das absorbâncias foram realizadas no espectrofotômetro (DU 730, Beckman Coulter, Germany), com comprimento de onda de 500nm.

Para cálculo da concentração de glicose foi utilizada uma fórmula orientada pelo fabricante:

$$\text{Concentração da glicose (mg/dL)} = 100 \times \frac{\Delta A \text{ amostra}}{\Delta A \text{ STD}}$$

4.5.3 Atividade da peroxidase salivar

A dosagem de enzimas é sempre feita pela medida de sua atividade, que é avaliada pela velocidade da reação (formação do produto) que a enzima catalisa (MARZZOCO; TORRES, 2011). Para determinação da atividade da peroxidase salivar, uma solução de 200 µl constituída de 160 µl de solução tampão salina (PBS) a 8mM, pH 6,0, 20 µl de saliva centrifugada e 20 µl de o-dianisidina (Sigma-Aldrich, USA) diluída em metanol, foi preparada para cada amostra de paciente e pipetada em triplicata em uma placa de 96 poços. A solução blank era composta de 180 µl de PBS e 20 µl do substrato. A reação foi iniciada pela adição de 2 µl de H_2O_2 (peróxido de hidrogênio) a 2,1mM e a leitura da absorbância, realizada após 5 minutos, em 460 nm (Synergy Mx, Biotec, USA). (ANDERSON, 1986; CHANDRA; DAS; DATTA, 1977).

Seguindo os princípios da lei de Beer-Lambert, podemos calcular a concentração do produto gerado por meio da fórmula:

$$c\ (\mu mol/\mu l) = \frac{A}{\epsilon . l}$$

Onde ϵ é o coeficiente de extinção molar da o-dianisidina e igual a 11,3 M^{-1} cm^{-1} e l, a distância que a luz atravessa pelo corpo.

A velocidade da reação é medida e a atividade enzimática é expressa em Unidades Internacionais (U). Uma U é a quantidade de enzima capaz de formar 1µmol de produto por minuto em condições ótimas de medida (pH, temperatura, etc.), especificadas para cada caso. As dosagens clínicas de enzimas são geralmente expressas em U/ml ou U/l (MARZZOCO; TORRES, 2011).

4.5.4 Quantificação de proteínas

A atividade específica é o número de U de enzima por miligrama de proteína (MARZZOCO; TORRES, 2011). Seguindo o protocolo de Bradford (1976), foi preparada uma curva padrão com cinco concentrações decrescentes de albumina séria bovina (BSA): 2000 µg/ml; 1000 µg/ml; 500 µg/ml; 250 µg/ml e 125 µg/ml.

Diante dos resultados encontrados em testes anteriores, optamos por usar 5µl da saliva centrifugada, sem qualquer diluição. Em uma placa de 96 poços, foi pipetado 5µl de cada diluição da curva padrão, juntamente com as amostras de saliva, ambos em duplicata. Um volume de 250 µl do reagente de Bradford foi adicionado a cada poço e a placa incubada à temperatura ambiente, protegido da luz, por 10 minutos. A absorbância da reação foi lida em espectrofotômetro (Synergy Mx, Biotec, USA) a 595 nm.

4.6 Análises estatísticas

Os dados pareados foram analisados através do teste t de Student e a correlação entre dados analisados através do teste de Pearson, considerando-se o nível de significância de 5% ($p<0,05$). Todos os testes foram realizados no software Statistical 11.0.

5 Resultados

5 RESULTADOS

Foi atendido um total de 30 pacientes, sendo 15 diagnosticados com DM1 (grupo teste – GDM1) e 15 sem alterações sistêmicas (grupo controle – GC). A média de idade do GDM1 foi de 27,73 ± 8,51 anos e do GC, 26,02 ± 3,94 anos. Não houve diferença estatisticamente significante entre os dois grupos sobre as variáveis idade e sexo ($p<0,05$). A média do tempo de diagnóstico de DM1 foi de 11,8 ± 6,37 anos e apenas dois (13,33%) pacientes possuíam níveis de HbA1c≤7%, valor considerado para classificar o diabético em bem controlado (Tabela 1). Não houve correlação entre o tempo de diagnóstico e o controle metabólico ou qualquer outra variável estudada. Foram realizados exames clínicos periodontais, coleta de amostra de saliva e tomada da glicemia capilar em todos os pacientes.

Tabela 1: Distribuição da amostra por idade e gênero. Média do tempo de diabetes mellitus tipo 1 e hemoglobina glicada no grupo teste. Média ± desvio padrão.

Variável	Grupo teste (GDM1)	Grupo controle (GC)
Idade (anos)	27,73 ± 8,51	26,02 ± 3,94
Gênero (%)		
Feminino	53,33	66,67
Masculino	46,67	33,33
Tempo de DM1 (anos)	11,8 ± 6,37	-
HbA1c (%)	10,39 ± 2,12	-

Os parâmetros periodontais avaliados foram profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NCI), índice de placa (IP) e índice de sangramento à sondagem (ISS). Houve diferença estatisticamente significante ($p<0,01$) entre os grupos apenas para IP e ISS (Tabela 2).

Tabela 2: Comparação dos parâmetros clínicos periodontais entre grupos. Média ± desvio padrão.

	Profundidade de sondagem (PS) (mm)	**Nível clínico de inserção (NCI) (mm)**	**Índice de sangramento à sondagem (ISS) (%)**	**Índice de placa (IP) (%)**
GDM1	2,18 ± 0,66	0,79 ± 1,15	36,31 ± 15,83*	78,93 ± 23,12*
GC	1,82 ± 0,35	0,31 ± 0,25	17,84 ± 11,86*	55,87 ± 18,03*

* Diferença estatisticamente significante (p<0,01), através do teste t de Student.

Já quando os resultados foram submetidos ao teste de correlação de Pearson, no grupo teste, houve correlação positiva entre PS e NCI (r=0,8816 e p<0,01), entre PS e IP (r=0,5162 e p=0,049) e entre IP e ISS (r=0,8596 e p<0,01). No grupo controle, as correlações positivas foram observadas entre PS e NCI (r=0,8901 e p<0,01), PS e ISS (r=0,5514 e p=0,033), NCI e ISS (r=0,6239 e p=0,013) e ISS e IP (r=0,7079 e p=0,003) (Tabela 3). Quando as variáveis foram analisadas correlacionando-se aos resultados da HbA1c, as correlações positivas foram encontradas com IP (r=0,7004 e p=0,004) e ISS (r=0,7743 e p=0,001) (Tabela 4).

Tabela 3: Resultados do teste de correlação de Pearson entre os parâmetros clínicos periodontais. Valores de r.

	GDM1	**Força da correlação**	**GC**	**Força da correlação**
PS x NCI	0,8816*	Muito forte	0,8901*	Muito forte
PS x ISS	0,5079	-	0,5514*	Moderada
PS x IP	0,5162*	Moderada	0,4515	-
NCI x ISS	0,2771	-	0,6239*	Forte
NCI x IP	0,3850	-	0,4653	-
ISS x IP	0,8595*	Muito forte	0,7079*	Forte

*Correlação estatisticamente significante (p<0,05).

Tabela 4: Resultados do teste de correlação de Pearson entre parâmetros clínicos periodontais e hemoglobina glicada (HbA1c). Valores de r.

	GDM1	Força da correlação
PS	0,4764	-
NCI	0,2170	-
ISS	0,7743*	Forte
IP	0,7004*	Forte

* Correlação estatisticamente significante (p<0,05).

Foi sondado um total de 2448 sítios no GDM1 e 2466 no GC, usando os valores do NCI – perda de inserção - pudemos estratificá-los como: saudáveis (NCI=0), periodontite leve (NCI=1-2mm), periodontite moderada (NCI=3-4mm) e periodontite severa (NCI≥5mm) (LINDHE; LANG; KARRING, 2011). Os resultados obtidos estão representados na figura 1, onde é possível notar a diferença na presença e severidade da doença periodontal entre os grupos.

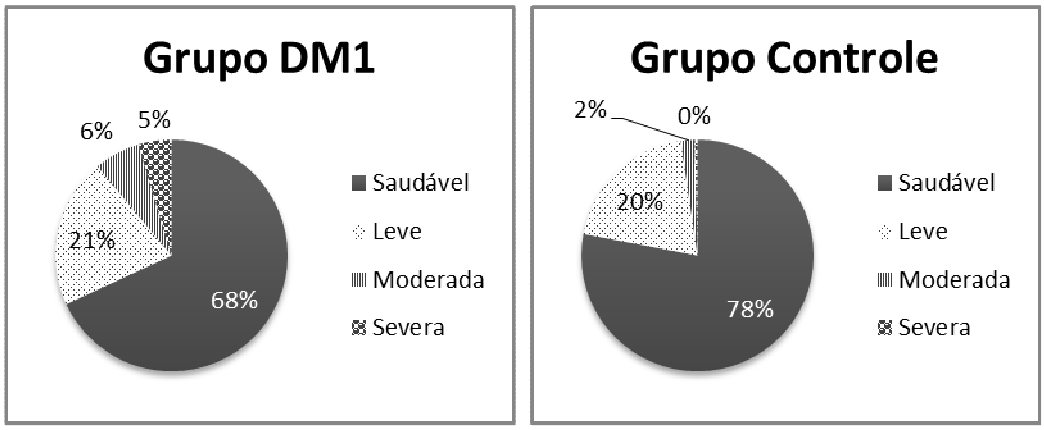

Figura 1: Gráfico mostrando a distribuição da doença periodontal segundo severidade. Saudável (NCI=0), periodontite leve (NCI=1-2mm), periodontite moderada (NCI=3-4mm) e periodontite severa (NCI≥5mm).

Os níveis de glicemia capilar (GP) apresentaram diferença estatisticamente significante entre grupos (p<0,01), com 206,60±94,54 mg/dl para GDM1 e 92,13±8,31 mg/dl para o GC e correlações positivas foram encontradas apenas no grupo controle, nos parâmetros PS (r=0,6427 e p=0,010) e NCI (r=0,6149 e p=0,015) (Tabela 5).

Tabela 5: Resultados do teste de correlação de Pearson entre parâmetros clínicos periodontais e níveis da glicemia capilar. Valores de r.

	GDM1	GC	Força da correlação
PS	0,1034	0,6427*	Forte
NCI	0,0645	0,6149*	Forte
ISS	0,4015	0,2085	-
IP	0,2892	0,1950	-

* Correlação estatisticamente significante (p<0,05).

Quando se avalia os resultados das análises salivares, nenhuma diferença estatisticamente foi encontrada. O pH salivar do GDM1 foi em média 5,00±0,56 e do GC, 5,41±0,63, considerado um pH normal. Em relação à capacidade tampão, GDM1 obteve média de 6,69±0,28 e o GC 6,48±0,59, onde quase em totalidade os pacientes foram classificados como tendo uma alta capacidade tamponante na saliva, tendo apenas 1 paciente (3,33%) do grupo controle apresentado capacidade baixa (5,46).

Em relação à glicose salivar, embora haja uma notável diferença da média entre os grupos, com 19,52±23,69 mg/dl no grupo teste e 6,99±17,09 mg/dl no grupo controle, não houve diferença estatisticamente significante (Tabela 6). Já quando se relacionou os valores da glicose salivar aos parâmetros clínicos periodontais do grupo teste, correlações positivas foram encontradas entre a PS (r=0,6279 e p=0,012) e NCI (r=0,6711 e p=0,006) (Tabela 7). Em contrapartida, não houve qualquer tipo de diferença na atividade da peroxidase salivar entre os grupos, tendo GDM1 apresentado 0,6291±0,68 U/mg e GC 0,7483±0,89 U/mg (Tabela 8).

Tabela 6: Comparação dos parâmetros salivares entre grupos. Média ± Desvio padrão.

	pH	Capacidade tampão	Glicemia salivar (mg/dl)	Atividade da peroxidase salivar (U/mg)
GDM1	5,00 ± 0,56	6,69 ± 0,28	19,52 ± 23,69	0,629 ± 0,68
GC	5,41 ± 0,63	6,48 ± 0,59	6,99 ± 17,09	0,748 ± 0,89

Test t de Student (p>0,05)

Tabela 7: Resultados do teste de correlação de Pearson entre parâmetros clínicos periodontais e níveis de glicose salivar. Valores de r.

	GDM1	GC	Tipo de correlação
PS	0,6278*	0,2338	Fraca
NCI	0,6711*	0,1239	Muito fraca
ISS	0,2021	0,2671	-
IP	0,2882	-0,0174	-

*Correlação estatisticamente significante (p<0,05).

Tabela 8: Resultados para atividade da peroxidase salivar entre grupos.

	GDM1	GC
Absorbância média	0,1687 ± 0,10	0,2050 ± 0,10
Quantificação de proteína (µg/ml)	440,1487 ± 481,63	421,8779 ± 441,44
U/mg	0,6291 ± 0,68	0,7483 ± 0,89

U: Unidade Internacional de atividade enzimática; U/mg: Atividade específica enzimática. Número de unidades de enzima por miligrama de proteína. Teste t Student (p>0,05).

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

A associação entre o DM e a DP está relacionada a vários fatores como suscetibilidade individual, idade, controle glicêmico, duração do diabetes, cuidados com a saúde bucal e hábitos, como por exemplo, tabagismo (XAVIER et al., 2009). O presente estudo buscou correlacionar dados sobre a condição periodontal, salivar e controle glicêmico de pacientes com DM1 e compará-los ao de um grupo de pacientes sem alterações sistêmicas. Os principais resultados mostraram maior índice de placa e sangramento nos pacientes diabéticos, bem como correlação forte entre esses parâmetros e HbA1c. Houve também correlação positiva entre a glicose salivar e profundidade de sondagem e nível clínico de inserção, porém essa foi fraca. Não houve diferença entre os grupos para os outros parâmetros salivares avaliados.

Embora estudos apontem que o tempo do diabetes interfira na severidade da doença periodontal (AJITA et al., 2013), não houve correlação desta variável com nenhum parâmetro periodontal no grupo teste. Esses achados podem ser devido à idade dos pacientes, considerados jovens. No presente estudo, a média do tempo do diabetes foi 11,8 anos e a idade 27,7 anos, considerada abaixo da idade de início da doença periodontal crônica na população (35 anos). Uma vez que a correlação entre a duração do DM e a extensão do dano periodontal em indivíduos jovens pode ser relatada, a mesma pode não ser encontrada. (LALLA et al., 2006; SJÖDIN et al., 2012; PRANCKEVICIENE et al., 2014). A idade é considerada um fator predisponente para a relação DM/DP. Com o avançar da idade, todos os fatores necessários envolvidos nesta inter-relação são intensificados e caminham para a associação (IACOPINO, 2001). Melhorias na abordagem de cuidados, como os programas individuais de treinamento, monitoramento contínuo de glicose, automonitorização, dispositivos de injeção para o paciente, a terapia com bomba de insulina e o uso de análogos de insulina humana, têm reforçado a possibilidade de alcançar uma melhoria em longo prazo do controle da glicemia para pacientes com DM. Essas melhorias reduziram a morbidade e mortalidade dos pacientes com DM e também podem ter tido um impacto sobre o risco de periodontite em desenvolvimento em pacientes diabéticos (SJÖDIN et al., 2012).

O status de um bom controle metabólico é conferido aos pacientes que apresentam a HbA1c ≤ 7%, enquanto que um controle metabólico pobre é definido por HbA1c > 7%. A média de HbA1c do grupo teste foi de 10,39% (Tabela 1) o que é considerada como mau controle metabólico, sendo que apenas 13,33% apresentou HbA1c ≤ 7% . Este achado apontou correlação positiva forte (Tabela 4) com os índices de placa e sangramento à sondagem, indicando que pacientes descompensados apresentam grande prevalência de inflamação gengival. Os resultados da Tabela 4 mostraram uma correlação positiva forte entre HbA1c e IP e ISS, sendo que esses dois parâmetros tiveram diferenças significantes entre o grupo saudável e DM1 (Tabela 2). O grupo DM1 apresentou um índice de sangramento à sondagem 18,4% e índice de placa 23% maiores que o grupo controle. Portanto, é possível sugerir que o fator diferencial seja a glicemia. Vários estudos relataram uma correlação entre os níveis de HbA1c e prevalência de DP em pacientes com DM, além de maior severidade nos danos aos tecidos periodontais, como maiores profundidades de sondagens e perda de inserção (FIRATLI, 1997; AJIITA et al., 2013). Em contrapartida, alguns estudos encontraram pouca ou nenhuma correlação entre o controle glicêmico e saúde periodontal, com a maioria deles incluindo populações mais jovens, que têm uma prevalência geralmente mais baixa da DP (SIMA; GLOGAUER, 2013).

A glicemia capilar é utilizada diariamente por pacientes diabéticos como forma de automonitorização e, embora não possa ser utilizada como meio de controle e acompanhamento dos níveis glicêmicos, detecta flutuações da glicemia ao longo do dia. Ao se tentar correlacionar valores da glicemia capilar com os parâmetros periodontais, encontramos correlações positivas fortes apenas no grupo controle, com PS e NCI, ou seja, valores baixos de glicemia capilar correlacionam com valores baixos de indicadores de doença periodontal, ou seja, saúde periodontal. Porém, existem relatos onde pacientes sistemicamente saudáveis com doença periodontal têm seus níveis de glicose aumentados, devido às citocinas pró-inflamatórias produzidas em resposta à infecção periodontal, as quais são responsáveis pela resistência à insulina e subsequente pobre controle glicêmico em pacientes com periodontite (IACOPINO, 2001; TAYLOR, 2001). Dessa forma, a DP passa a ser fator de risco para o DM.

Os resultados sobre as condições periodontais do GDM1 comparados ao GC demonstraram que os pacientes diabéticos possuem maior acúmulo de biofilme (23% maior) e sangramento à sondagem (18,4% maior) que os pacientes saudáveis (Tabela 2). Mealey & Oates (2006) corroboram este achado e apontam que adultos com DM1, estratificados de acordo com seus níveis glicêmicos, apresentam maior sangramento gengival se possuírem pobre controle metabólico quando comparados a pacientes bem controlados ou não diabéticos (controle). Embora bem estabelecido na literatura o consenso de que o DM influencia na prevalência, incidência e severidade da DP, não foi encontrada diferença estatisticamente significante na comparação da PS e NCI entre grupos. A revisão sistemática de Chávarry *et al.* (2009) analisou se DM é realmente associado com periodontite de alta severidade após o ajuste para possíveis fatores de confusão e se DM influencia a resposta à terapia periodontal. Uma meta-análise indicou uma diferença média estatisticamente significativa em perda de inserção clínica de 1 mm entre os indivíduos com e sem diabetes. A diferença foi documentada primeiramente em pacientes com DM2, enquanto que a diferença estimada no nível de inserção entre os pacientes com DM1 e indivíduos do controle saudáveis não foi estatisticamente significativa. Os pesquisadores atribuíram esse achado à idade jovem dos pacientes com DM1 incluídos na maioria dos estudos e assim, sua reduzida probabilidade de desenvolver periodontite de gravidade suficiente para apresentar diferenças. Os resultados do presente estudo vão de acordo com os citados acima, uma vez que as diferenças no NCI entre grupos foram menores que 0,5mm e não significantes (Tabela 2). Também atribuímos esse resultado à baixa média de idade dos pacientes avaliados (27,7 anos – Tabela 1).

Outros resultados dignos de nota são as correlações positivas muito fortes entre PS e NCI, como também ISS e IP nos pacientes diabéticos (Tabela 3). Também houve correlação positiva muito forte entre PS e NCI e forte entre ISS e IP nos pacientes do grupo controle (Tabela 3). Essa correlação entre os parâmetros periodontais é esperada.

Quando usamos o NCI para classificar a severidade da DP nos grupos, mesmo que não haja diferença estatisticamente significante, é possível observar que o GDM1 apresenta maior prevalência e severidade da periodontite. Enquanto no GC, 78% dos pacientes foram considerados saudáveis e a porcentagem dos

doentes (22%) apresentava, em sua maioria, periodontite leve, no GDM1, 21% possuíam periodontite leve, 6% periodontite moderada e 5% periodontite severa. O DM1 pode aumentar o risco de destruição do periodonto. Respostas imunitárias locais podem estar alteradas e as lesões produzidas por agentes microbianos associados com uma capacidade de reparação de tecidos prejudicada pode explicar o aumento da deterioração das estruturas periodontais observada em diabéticos (SILVESTRE et al., 2009). A saliva desempenha um papel importante na manutenção da mucosa e saúde oral, mudanças em sua quantidade e qualidade podem alterar o status de saúde bucal. É o principal agente de defesa da boca e a secreção salivar depende, em geral, do estado de hidratação, mas na prática clínica é afetada principalmente por doenças sistêmicas e drogas (AREN et al., 2003). Ao se analisar o pH e capacidade tampão da saliva dos pacientes de ambos os grupos, não foi encontrada diferenças estatisticamente significativas entre os mesmos. Muitos estudos apontam que diabéticos possuem saliva mais ácida (AREN et al., 2003; MOREIRA et al, 2009) e capacidade tampão alterada (AREN et al., 2003; BUSATO et al., 2012). Já Swanljung et al (1992) não encontraram diferenças no pH e capacidade tampão entre pacientes com e sem diabetes. Também não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre grupos quanto à concentração de glicose nas amostras de saliva, além de não haver correlações com os valores da glicemia capilar e, no caso do GDM1, com a HbA1c. Estes achados vão de encontro com a maioria dos estudos, os quais encontram maior concentração de glicose na saliva de pacientes diabéticos e correlações positivas com outras variáveis do fluido salivar (BELAZI et al., 1998; PANCHBHAI; DEGWEKAR; BHOWTE, 2010; ABIKSHYEET; RAMESH; OZA, 2012). Isso pode ser explicado pela média de idade dos grupos estudados (mais velhos) ou pelo diferentes tipos de saliva coletadas (estimulada, não estimulada e glândula de origem). Soares et al (2009) encontrou resultados semelhantes aos nossos, onde a concentração de glicose na saliva não dependia da glicemia capilar.

Já quando correlacionamos os níveis de glicose salivar com parâmetros periodontais no GDM1, encontramos correlações positivas entre PS e NCI, porém fraca e muito fraca, respectivamente (Tabela 7). Apesar disso, esse resultado pode indicar uma possível relação entre uma alta concentração de glicose na saliva com a presença de doença periodontal. O elevado teor de glicose na saliva de pacientes

diabéticos pode contribuir para sua suscetibilidade a infecções orais como candidíase e cárie dentária e, não necessariamente, doença periodontal (LASISI; FASANMADE, 2012). O que pode explicar esse resultado é o fato que pacientes com diabetes apresentam redução no fluxo salivar e xerostomia, consequentes da desidratação e hiperglicemia, e estes sim considerados fatores predisponentes para doença periodontal (AREN et al., 2003; SIUDIKIENE et al., 2006; LASISI; FASANMADE, 2012).

O sistema da peroxidase salivar é um dos mais importantes sistemas de defesa não imunológico na saliva. Consiste na peroxidase salivar, originária das glândulas parótidas; mieloperoxidase derivadas de leucócitos, originária do fluido crevicular gengival e outros componentes (TENOVUO; PRUITT,1984). Dentre as funções da peroxidase salivar está a regulação das espécies e quantidade dos microrganismos na microbiota oral, previne o acúmulo de produtos tóxicos do peróxido de hidrogênio (H_2O_2), além de potencial antimicrobiano e inativar componentes cariogênicos e mutagênicos (MANSSON-RAHEMTULL et al., 1986; AREN et al, 2003; GONÇALVES et al., 2008). Smith et al. (1984) observou um aumento considerável de atividade de peroxidase salivar em gengivite experimental que declinou após a higiene oral ser restabelecida. Dos poucos estudos que investigaram a atividade da peroxidase saliva em pacientes com DM1 comparado a indivíduos saudáveis, temos as pesquisas de Tenovuo et al (1986) e Güven et al (1996) que encontraram maior atividade enzimática nos pacientes diabéticos e a de Aren et al (2003) não encontrou diferença estatisticamente significante entre seus grupos, assemelhando aos resultados de nossos experimentos.

O presente trabalho procurou estudar alterações periodontais e salivares em um grupo de diabéticos tipo 1, uma vez que existem poucos trabalhos na literatura correlacionando todas essas variáveis. Apesar da pequena amostra, foi possível mostrar a relação do pobre controle glicêmico com maior incidência de doença periodontal nos diabéticos, bem como uma correlação fraca entre a glicose salivar e parâmetros periodontais. Não houve diferenças entre os grupos para os parâmetros salivares avaliados. Trabalhos futuros com amostras maiores, bem como pacientes diabéticos tipo 1 com idade mais avançada podem confirmar esses achados, bem como relacionar o tempo de diabetes com maior destruição periodontal e alterações salivares.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

Quando analisamos e discutimos os resultados da avaliação periodontal e salivar de indivíduos com DM1 comparados á pacientes sem alterações sistêmicas, podemos concluir que:

- Os pacientes diabéticos mostraram pobre controle metabólico e apresentam maior acúmulo de biofilme e sangramento à sondagem.
- A glicemia capilar não demonstrou relação com a glicose salivar.
- A glicemia capilar normal está relacionada a condição de saúde periodontal.
- Não há diferenças entre os grupos nos parâmetros salivares analisados (pH, capacidade tampão, glicose salivar e atividade da peroxidase salivar).
- Níveis mais altos de glicose salivar em diabéticos estão relacionados a maior destruição periodontal.

Referências

REFERÊNCIAS

Abikshyeet P, Ramesh V, Oza N. Glucose estimation in the salivary secretion of diabetes mellitus patients. Diabetes Metab Syndr Obes. 2012;5:149-54.

Acevedo AC. Saliva and oral health. Rev Assoc Med Bras. 2010 Jan-Feb;56(1):2.

Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. Int Dent J, 1975; 25(4):229-35.

Ajita M, Karan P, Vivek G, Anand SM, Anuj M. Periodontal disease and type I diabetes mellitus: Associations with glycemic control and complications: An Indian perspective. Diabetes Metab Syndr. 2013 Apr-Jun;7(2):61-3.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Position statement. Diabetes Care 2005;29(Suppl. 1):S37-S42

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl.1): S81–S90.

Anderson LC. Peroxidase release from rat submandibular salivary acinar cells in vitro. Arch Oral Biol. 1986;31(7):501-3.

Aren G, Sepet E, Ozdemir D, Dinççağ N, Güvener B, Firatli E. Periodontal health, salivary status, and metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. J Periodontol. 2003 Dec;74(12):1789-95.

Barbosa JH, Oliveira SL, Seara LT. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008 Aug;52(6):940-50.

Belazi MA, Galli-Tsinopoulou A, Drakoulakos D, Fleva A, Papanayiotou PH. Salivary alterations in insulin-dependent diabetes mellitus. Int J Paediatr Dent. 1998;8:29-33.

Ben-Aryeh H, Serouya R, Kanter Y, Szargel R, Laufer D. Oral health and salivary composition in diabetic patients. J Diabetes Complications. 1993 Jan-Mar;7(1):57-62.

Bertoldi AD, Kanavos P, França GV, Carraro A, Tejada CA, Hallal PC et al. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. Global Health. 2013 Dec 3;9:62.

Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner M, Diogo TM, Torquato MTCG, Oishi J, Leal AMO, Prevalência de diabetes mellitus e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; 53(6):726-32.

Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 1976 May 7;72:248-54.

Chandra T, Das R, Datta AG. Role of thyroid gland on the peroxidase and iodinating enzymes of submaxillary gland. Eur J Biochem. 1977 Jan;72(2):259-63.

Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. Oral Health Prev Dent. 2009;7(2):107-27.

Cheaib Z, Ganss C, Lamanda A, Turgut MD, Lussi A. Comparison of three strip-type tests and two laboratory methods for salivary buffering analysis. Odontology. 2012 Jan;100(1):67-75.

Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: A systematic review. Health Technol Assess. 2000; 4(12):i-iv, 1-93.

DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991;14:173-194

Delfino VD, Mocelin AJ. Diabetes mellitus: uma viagem ao passado. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 1997; 41(1): 43-6.

Dodds MW, Yeh CK, Johnson DA. Salivary alterations in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and hypertension. Community Dent Oral Epidemiol. 2000 Oct;28(5):373-81.

Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, Lamster IB. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. J Periodontol. 2004 Sep;75(9):1203-8.

Ericson D1, Bratthall D. Simplified method to estimate salivary buffer capacity. Scand J Dent Res. 1989 Oct;97(5):405-7.

Firatli E. The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years. J Periodontol. 1997 Feb;68(2):136-40.

Gonçalves D, Correa FO, Khalil NM, de Faria Oliveira OM, Orrico SR. The effect of non-surgical periodontal therapy on peroxidase activity in diabetic patients: a case-control pilot study. J Clin Periodontol. 2008 Sep;35(9):799-806.

Graves DT, Liu R, Alikhani M, Al-Mashat H, Trackman PC. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis--impact on periodontal pathology. J Dent Res. 2006 Jan;85(1):15-21.

Güven Y, Satman I, Dinççağ N, Alptekin S. Salivary peroxidase activity in whole saliva of patients with insulin-dependent (type-1) diabetes mellitus. J Clin Periodontol. 1996 Sep;23(9):879-81.

Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. Prosthet Dent. 2001 Feb;85(2):162-9.

Iacopino AM, Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. Ann Periodontol. 2001 Dec;6(1):125-37.

Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. J Dent Res. 2005 Dec;84(12):1154-9.

Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care. 2000 Oct;23(10):1516-26.

Laakso M, Pyorala K. Age at onset and type of diabetes. Diabetes Care 1985;8:114-117.).

Lalla E, Cheng B, Lal S, Tucker S, Greenberg E, Goland R, Lamster IB. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: a case-control study. Diabetes Care. 2006 Feb;29(2):295-9.

Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. Periodontol 2000. 2000 Jun;23:50-62.

Lalla E. Periodontal infections and diabetes mellitus: When will the puzzle be complete?. J Clin Periodontol 2007; 34: 913–916.

Lamster IB, Lalla E. Periodontal disease and diabetes mellitus: discussion, conclusions, and recommendations. Ann Periodontol. 2001 Dec; 6(1):146-9.

Lasisi TJ, Fasanmade AA. Comparative analysis of salivary glucose and electrolytes in diabetic individuals with periodontitis. Ann Ib Postgrad Med. 2012 Jun;10(1):25-30.

Lindhe J, Karring T, Niklaus P, editores. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.

Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care 1993; 16(Suppl. 1):329-334.

Malerbi D, Franco LJ; the Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 a 69 years. Diabetes Care. 1992; 15(11):1509-16.

Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. J Am Dent Assoc. 1989;119:298-304.

Mansson-Rahemtulla B, Baldone DC, Pruitt KM, Rahemtulla F. Specific assays for peroxidases in human saliva. Arch Oral Biol. 1986;31(10):661-8.

Marzzoco A, Torres BB. Bioquímica Básica, 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

Mascarenhas P, Fatela B, Barahona I. Effect of diabetes mellitus type 2 on salivary glucose--a systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2014 Jul 15;9(7):e101706.

Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. J Can Dent Assoc. 2002 Mar;68(3):161-4.

Mealey BL, Oates TW. American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. J Periodontol 2006; 77: 1289–1303.

Mealey BL. Impact of advances in diabetes care on dental treatment of the diabetic patient. Compendium Contin Educ Dent. 1998; 19:41.

Moreira AR, Passos IA, Sampaio FC, Soares MS, Oliveira RJ. Flow rate, pH and calcium concentration of saliva of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Braz J Med Biol Res. 2009 Aug;42(8):707-11.

Negrato CA, Tarzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2010 Jan 15;2:3.

Panchbhai AS, Degwekar SS, Bhowte RR. Estimation of salivary glucose, salivary amylase, salivary total protein and salivary flow rate in diabetics in India. J Oral Sci. 2010 Sep;52(3):359-68.

periodontal disease in adult patients with diabetes mellitus in relation to the type of diabetes. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014;158(1):117-23.

Preethi BP, Reshma D, Anand P. Evaluation of Flow Rate, pH, Buffering Capacity, Calcium, Total Proteins and Total Antioxidant Capacity Levels of Saliva in Caries Free and Caries Active Children: An In Vivo Study. Indian J Clin Biochem. 2010 Oct;25(4):425-8.

Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. Diabetologia. 2012 Jan;55(1):21-31.

Pruitt KM, Adamson M. Enzyme activity of salivary lactoperoxidase adsorbed to human enamel. Infect Immun. 1977 Jul;17(1):112-6.

Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. J Periodontol. 1997 Feb;68(2):127-35.

Santacroce L, Carlaio RG, Bottalico L. Does it make sense that diabetes is reciprocally associated with periodontal disease?. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2010 Mar;10(1):57-70.

Shahbaz S, Katti G, Ghali SR, Katti C, Diwakar DD, Guduba V. Salivary alterations in type 1 diabetes mellitus patients: Salivary glucose could be noninvasive tool for monitoring diabetes mellitus. Indian J Dent Res. 2014 Jul-Aug;25(4):420-4.

Silvestre FJ, Miralles L, Llambes F, Bautista D, Solá-Izquierdo E, Hernández-Mijares A. Type 1 diabetes mellitus and periodontal disease: relationship to different clinical variables. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 Apr 1;14(4):E175-9.

Sima C, Glogauer M. Diabetes mellitus and periodontal diseases. Curr Diab Rep. 2013 Jun;13(3):445-52.

Siudikiene J, Machiulskiene V, Nyvad B, Tenovuo J, Nedzelskiene I. Dental caries and salivary status in children with type 1 diabetes mellitus, related to the metabolic control of the disease. Eur J Oral Sci. 2006 Feb;114(1):8-14.

Sjödin B, Edblad E, Sondell K, Dahlén G. Minor manifestations of periodontal diseases in young adults with type 1 diabetes mellitus. Periodontal and microbiological findings. Acta Odontol Scand. 2012 Dec;70(6):589-96.

Smith AJ, Smith G, Basu MK, Walsh TF. Changes in salivary peroxidase activity observed during experimentally-induced gingivitis. J Clin Periodontol. 1984 Jul;11(6):373-8.

Soares MS, Batista-Filho MM, Pimentel MJ, Passos IA, Chimenos-Küstner E. Determination of salivary glucose in healthy adults. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 Oct 1;14(10):e510-3.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.

Soni A, Jha SK. A paper strip based non-invasive glucose biosensor for salivary analysis. Biosens Bioelectron. 2015 May 15;67:763-8.

Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. Ann Periodontol. 2001 Dec;6(1):91-8.

Stanko P, Holla LI. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014;158(1):35-8.

Swanljung O, Meurman JH, Torkko H, Sandholm L, Kaprio E, Mäenpää J. Caries and saliva in 12-18-year-old diabetics and controls. Scand J Dent Res. 1992 Dec;100(6):310-3.

Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. J Clin Periodontol. 2013 Apr;40 Suppl 14:S113-34.

Taylor, GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. Ann Periodontol. 2001; 6:99–112.

Tenovuo J, Lehtonen OP, Viikari J, Larjava H, Vilja P, Tuohimaa P. Immunoglobulins and innate antimicrobial factors in whole saliva of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. J Dent Res. 1986 Jan;65(1):62-6.

Tenovuo J, Pruitt KM. Relationship of the human salivary peroxidase system to oral health. J Oral Pathol. 1984 Dec;13(6):573-84.

Ulrich P, Cerami A. Protein Glycation, Diabetes, and Aging. Recent Progress in Hormone Research. 2001;56:1-22.

Wang TF1, Jen IA, Chou C, Lei YP. Effects of periodontal therapy on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus and periodontal disease: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2014 Dec;93(28):e292.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004; 27(5):1047-53.

Xavier ACV, Silva IN, Costa FO, Corrêa DS. Condição periodontal de crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009 Apr; 53(3): 348-354.

Zizzi A, Tirabassi G, Aspriello SD, Piemontese M, Rubini C, Lucarini G. Gingival advanced glycation end-products in diabetes mellitus-associated chronic periodontitis: an immunohistochemical study. J Periodontal Res. 2013 Jun; 48(3):293-301.

Anexos

9 ANEXOS

ANEXO A

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU-USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação periodontal e salivar de uma amostra de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 do município de Bauru-SP

Pesquisador: Paula de Oliveira Cunha

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 21619313.1.0000.5417

Instituição Proponente: Universidade de Sao Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 640.249

Data da Relatoria: 30/04/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto corresponderá ao desenvolvimento de um trabalho de mestrado. Este se estrutura como um estudo clínico observacional envolvendo a análise da saúde periodontal e das condições salivares de pacientes diagnosticados previamente com diabéticos do tipo 1, entre 18 e 35 anos da cidade de Bauru, comparando a uma amostra sem a doença. Devido ao expressivo aumento populacional deste grupo de pessoas com Diabetes Mellitus tipo

1(DM-1) e ainda falta de mecanismos exatos que associem a condição periodontal à doença, uma análise observacional de possíveis fatores envolvidos foi proposto.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a saúde periodontal e condições salivares de uma amostra de pacientes diagnosticados com Diabetes Mellitus tipo 1 da cidade de Bauru-SP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores afirmam que:

Riscos: Os riscos da pesquisa são aqueles comuns a qualquer tratamento odontológico (como pequeno sangramento durante a limpeza e sondagem, sensibilidade, pequeno desconforto), que podem ser facilmente controlados com anestesia e prescrição de medicamentos.

Benefícios:

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU-USP

Continuação do Parecer: 640.249

Os benefícios serão futuros propiciando a médicos, dentistas e pacientes, uma melhor compreensão das condições bucais dos pacientes diabéticos tipo 1 e como prevenir e tratar essas condições.
Os itens estão dessa forma adequados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
O projeto é interessante dada a importância da Odontologia em tratar também dos pacientes com o comprometimento da DM-1, principalmente visto que há falta de consenso na literatura sobre essa influência, apesar de que a doença periodontal é a 6a maior implicação em pacientes diabéticos. A metodologia foi simplicada de acordo com o que se propôs inicialmente, dentro de padrões exequíveis e em tempo ajustado. O trabalho se apresentou mais bem definido e claro, envolvendo 15 pacientes com DM-1 e 15 sem a doença. Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos com clareza.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Todos os documentos foram apresentados completos e adequados. O cronograma também foi reajustado para que se inicie em tempo adequado.

Recomendações:
Todos os documentos foram apresentados completos e adequados. O cronograma também foi reajustado para que se inicie em tempo adequado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Não há pendências éticas

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Considerações Finais a critério do CEP:
Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião ordinária do CEP de 30.4.2014, de acordo com a Resolução CNS 466/12. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU-USP

Continuação do Parecer: 640.249

este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados.

BAURU, 08 de Maio de 2014

Assinador por:
Izabel Regina Fischer Rubira Bullen
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA CEP: 17.012-901
UF: SP Município: BAURU
Telefone: (14)3235-8356 Fax: (14)3235-8356 E-mail: cep@fob.usp.br

ANEXO B

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Prótese/Disciplina de Periodontia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO PERIODONTAL E SALIVAR DE PACIENTES COM DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE UMA AMOSTRA DO MUNICÍPIO DE BAURU-SP

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa acima intitulada sob responsabilidade da aluna Paula de Oliveira Cunha e orientação da Profª Drª Carla Andreotti Damante. Para isso, o senhor será submetido a uma consulta inicial onde serão feitos exames na boca, preenchimento de fichas e coleta da saliva. Um exame de glicemia capilar (ponta de dedo) será feito na mesma consulta. Como é rotineiro realizar esse exame em casa, nesse dia o(a) senhor(a) fará o exame em nossa clínica. Será solicitado também que o senhor nos traga seu último exame de hemoglobina glicosilada, o qual será copiado e armazenado em seu prontuário. Será realizada também a coleta da saliva para análise e para isso o(a) senhor (a) será instruído a mastigar um pequeno pedaço de plástico sem cor ou sabor (Parafilm®), por um tempo determinado, para que a produção de sua saliva seja estimulada e então, deverá cuspir a saliva produzida em um pote estéril que será lacrado e transportado em gelo para o laboratório.

Numa segunda consulta, serão avaliadas as condições de suas gengivas, dentes e ossos em volta dos dentes através da introdução de um instrumento milimetrado (sonda periodontal), com ponta fina e não cortante, no espaço entre a gengiva e o dente. Este procedimento será realizado em todos os dentes permanentes presentes em sua boca.

Como benefício à participação nessa pesquisa, será oferecida a limpeza dos dentes (profilaxia) na segunda consulta, após o exame dos dentes. Caso haja necessidade de raspagem para remoção do tártaro, essa será realizada em 3 ou 4 consultas posteriores. Se o nível de glicose estiver alto, o senhor (a) deverá tomar antibióticos antes da raspagem e que serão receitados com antecedência. Caso haja outros problemas como cárie, canal, remoção de dentes, uso de aparelho ou pontes, o dentista não responsabiliza por tratá-los, mas irá dizer ao senhor quais problemas existem e dará uma carta de encaminhamento para que o senhor procure tratamento.

Os riscos da participação na pesquisa são aqueles comuns a qualquer tratamento odontológico, como pequeno sangramento durante a limpeza, sensibilidade nos dentes depois da raspagem, ou dor durante a raspagem, que são controlados com anestesia ou medicamentos. Os benefícios da participação na pesquisa serão permitir no futuro, que os dentistas e outros pacientes conheçam melhor a condição da boca de pacientes diabéticos para que se esforcem em cuidar e tratar melhor seus dentes.

Durante todo o tratamento odontológico o(a) senhor(a) estará ciente de quais atividades serão desenvolvidas, podendo abandonar a pesquisar a qualquer momento, sem prejuízo nenhum ao senhor(a). As consultas terão horários determinados previamente, respeitando os horários das injeções de insulina e das refeições. Os pacientes ficam responsáveis pela vinda até a Faculdade, estando a pesquisadora prontamente a recebê-los no horário e local determinados. Serão necessárias várias visitas para a Faculdade durante o tratamento dentário, ficando as despesas e gastos referentes ao transporte por conta do(a) senhor(a). Não ocorrerá nenhuma despesa com o tratamentô da pesquisa. Caso haja algum dano eventual decorrente dos procedimentos da pesquisa, o senhor(a) poderá procurar seus direitos de indenização de danos.Todos os dados obtidos serão utilizados posteriormente para publicações científicas nacionais e internacionais, levando sempre em conta a ética, respeito e seriedade profissional, bem como o sigilo de seu nome. Em caso de alguma dúvida da pesquisa, a qualquer momento o senhor pode procurar a orientadora responsável a Profª. Drª. Carla Andreotti Damante pelo telefone 0XX14 - 3235-8278, como pelo e-mail cdamante@usp.br, ou a autora da pesquisa, a Cirurgiã Dentista Paula de Oliveira Cunha pelo telefone 0XX14 – 32358278 ou pelo e-mail paulacunha@usp.br. Em caso de reclamação e/ou denúncia entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB-USP), pelo endereço: Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 ou pelo telefone 0XX143235-8356. Com o abandono da pesquisa, todos os dados obtidos e informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e serão totalmente guardados por força do sigilo profissional, como apresentado no Art. 9º do Código de Ética Odontológica, não havendo qualquer comprometimento com o tratamento realizado pela autora Paula de Oliveira Cunha.

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
e-mail: marcela@fob.usp.br - Fone (0xx14) 3235-8388 / 3235-8278 - Fax (0xx14) 3223-4679
http://www.fob.usp.br

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Prótese/Disciplina de Periodontia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO PERIODONTAL E SALIVAR DE PACIENTES COM DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE UMA AMOSTRA DO MUNICÍPIO DE BAURU-SP

Pelo presente instrumento que atende as exigências legais, o(a) Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa das informações constantes neste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa proposta. Fica claro que o sujeito da pesquisa, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 9o do Código de Ética Odontológica,). Por fim, como pesquisador(a) responsável pela pesquisa, comprometo-me a cumprir todas as exigências contidas no item IV.3 da resolução do CNS/MS nº 466 de dezembro de 2012, publicada em 13 de junho de 2013.

Por estarmos de acordo com o presente termo o firmamos em duas vias (uma via para o sujeito da pesquisa e outra para o pesquisador) que serão rubricadas em todas as suas páginas e assinadas ao seu término.

Bauru, SP, _____ de _____ de _____.

_____	_____
Pesquisadora responsável	Autora da Pesquisa
Profª. Drª. Carla Andreotti Damante	Mestranda Paula de Oliveira Cunha

_____

Participante da pesquisa

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
e-mail: marcela@fob.usp.br - Fone (0xx14) 3235-8388 / 3235-8278 - Fax (0xx14) 3223-4679
http://www.fob.usp.br

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Prótese/Disciplina de Periodontia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO PERIODONTAL E SALIVAR DE PACIENTES COM DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE UMA AMOSTRA DO MUNICÍPIO DE BAURU-SP

O(a) senhor (a) está sendo convidado a participar como voluntário da pesquisa acima intitulada sob responsabilidade da aluna Paula de Oliveira Cunha e orientação da Profª Drª Carla Andreotti Damante. Para isso, o senhor será submetido a uma consulta inicial onde serão feitos: preenchimento de fichas, exame de glicemia capilar, coleta da saliva e exame periodontal. Um exame de glicemia capilar (ponta de dedo) será feito no início para avaliar se você não é diabético. Será realizada também a coleta da saliva para análise e para isso o(a) senhor (a) será instruído a mastigar um pequeno pedaço de plástico sem cor ou sabor (Parafilm®), por um tempo determinado, para que a produção de sua saliva seja estimulada e então, deverá cuspir a saliva produzida em um pote estéril que será lacrado e transportado em gelo para o laboratório. Por último serão avaliadas as condições periodontais através de sondagem, com ponta fina e não cortante, no espaço entre a gengiva e o dente. Este procedimento será realizado em todos os dentes permanentes presentes em sua boca.

Como benefício à participação nessa pesquisa, será oferecida a limpeza dos dentes (profilaxia) após o exame periodontal. Os riscos da participação na pesquisa são aqueles comuns a qualquer tratamento odontológico, como pequeno sangramento durante a sondagem, dor durante a sondagem, que são controlados com anestesia ou medicamentos. Os benefícios da participação na pesquisa serão permitir no futuro, que os dentistas e outros pacientes conheçam melhor a condição da boca de pacientes diabéticos para que se esforcem em cuidar e tratar melhor seus dentes.

Durante todo o tratamento odontológico o senhor(a) estará ciente de quais atividades serão desenvolvidas, podendo abandonar a pesquisar a qualquer momento, sem prejuízo nenhum ao senhor(a). As consultas terão horários determinados. Os voluntários são responsáveis pela vinda até a clínica, estando a pesquisadora prontamente a recebê-los no horário e local determinados.

Não ocorrerá nenhuma despesa com o tratamento da pesquisa. Caso haja algum dano eventual decorrente dos procedimentos da pesquisa, o senhor(a) poderá procurar seus direitos de indenização de danos.

Todos os dados obtidos serão utilizados posteriormente para publicações científicas nacionais e internacionais, levando sempre em conta a ética, respeito e seriedade profissional, bem como o sigilo de seu nome. Em caso de alguma dúvida da pesquisa, a qualquer momento o senhor pode procurar a orientadora responsável a Profª. Drª. Carla Andreotti Damante pelo telefone 0XX14 - 3235-8278, como pelo e-mail cdamante@usp.br, ou a autora da pesquisa, a Cirurgiã Dentista Paula de Oliveira Cunha pelo telefone 0XX14 – 32358278 ou pelo e-mail paulacunha@usp.br. Em caso de reclamação e/ou denúncia entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB-USP), pelo endereço: Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 ou pelo telefone 0XX143235-8356.

Com o abandono da pesquisa, todos os dados obtidos e informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e serão totalmente guardados por força do sigilo profissional, como apresentado no Art. 9º do Código de Ética Odontológica, não havendo qualquer comprometimento com o tratamento realizado pela autora Paula de Oliveira Cunha.

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
e-mail: marcela@fob.usp.br - Fone (0xx14) 3235-8388 / 3235-8278 - Fax (0xx14) 3223-4679
http://www.fob.usp.br

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Prótese/Disciplina de Periodontia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO PERIODONTAL E SALIVAR DE PACIENTES COM DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE UMA AMOSTRA DO MUNICÍPIO DE BAURU-SP

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa das informações constantes neste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa proposta. Fica claro que o sujeito da pesquisa, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 9o do Código de Ética Odontológica,). Por fim, como pesquisador(a) responsável pela pesquisa, comprometo-me a cumprir todas as exigências contidas no item IV.3 e IV.4 da resolução do CNS/MS nº 466 de dezembro de 2012, publicada em 13 de junho de 2013.

Por estarmos de acordo com o presente termo o firmamos em duas vias (uma via para o sujeito da pesquisa e outra para o pesquisador) que serão rubricadas em todas as suas páginas e assinadas ao seu término.

Bauru, SP, _____ de _____ de _____.

_____	_____
Pesquisadora responsável	Autora da Pesquisa
Profª. Drª. Carla Andreotti Damante	Mestranda Paula de Oliveira Cunha

_____

Participante da pesquisa

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisola, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
e-mail: marcela@fob.usp.br - Fone (0xx14) 3235-8388 / 3235-8278 - Fax (0xx14) 3223-4679
http://www.fob.usp.br