UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

PAULA DE OLIVEIRA CUNHA

**Efeito adjuvante da terapia fotodinâmica antimicrobiana no
tratamento periodontal, status salivar, controle glicêmico e
qualidade de vida relacionada a saúde oral de pacientes com
Diabetes Mellitus tipo 1**

BAURU
2019

PAULA DE OLIVEIRA CUNHA

**Efeito adjuvante da terapia fotodinâmica antimicrobiana no
tratamento periodontal, status salivar, controle glicêmico e
qualidade de vida relacionada a saúde oral de pacientes com
Diabetes Mellitus tipo 1**

Tese apresentada a Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Periodontia.

Orientador: Prof. Dra. Carla Andreotti Damante

BAURU

2019

Cunha, Paula de Oliveira

Efeito adjuvante da terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento periodontal, status salivar, controle glicêmico e qualidade de vida relacionada a saúde oral de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 / Paula de Oliveira Cunha. – Bauru, 2019.

104p. : il. ; 31cm.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientador: Prof. Dra. Carla Andreotti Damante

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

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: 1.959.932
Data: 10/03/2017

(Cole a cópia de sua folha de aprovação aqui)

DEDICATÓRIA

A todos os pesquisadores do Brasil.

Que a nossa sede de conhecimento seja maior que a fome de nos
silenciar.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, **Eudes Cunha e Silvia de Oliveira**, pelo apoio, incentivo, compreensão e torcida durante todos os anos que estive ausente. Sabendo das histórias de vocês durante a vida escolar até a obtenção do nível Superior, regozijo-me em dizer que vocês conseguiram mais uma vez. Esse título é nosso.

Ao meu irmão, **Eudes Junior**, pela paciência e assistência em todos meus pedidos (desesperados) por ajuda com notebooks, tabelas, configurações, impressora, arquivo que some, quando ele mesmo tinha dificuldades técnicas por morar no interior do Amazonas. Desculpa, mas os pedidos ainda vão continuar.

À minha irmã, **Maria Fernanda (MF)**, que mesmo tão pequena mandava ânimo através de seus áudios e fotos. Agora não precisa mais me convidar para o seu aniversário com 6 meses de antecedência.

Aos amigos de Manaus e meus maiores entusiastas: **Camila Borges, Mikaela Pontes, Marcia Rebeca, Tony Barreto, Yuri Santos e Larissa Barbosa**.

À minha orientadora, **Carla Damante**. Há 6 anos cheguei em Bauru trazendo nada mais que medo e sonhos e a senhora soube me deixar confiante e independente. Agradeço imensamente pela oportunidade de crescimento pessoal e profissional. Espero um dia poder retribuir tudo que foi feito por mim, afinal os laços criados não se encerram aqui.

Aos demais professores da Periodontia, **Mariana Zangrando, Maria Lúcia (Malu) de Rezende, Sebastião Gregghi e Adriana Sant'Ana**, que compartilham duas paixões comigo: Periodontia e ensino. Obrigada por todos os anos de convivência e ensinamentos.

Às “auxilianjas” das Clínicas, **Ivania Arruda, Edilaine Torrecilha, Hebe Freitas**, sempre salvando pós-graduando de sufoco, abrindo clínica para um atendimento especial, disponibilizando materiais e dando aquele gás para o atendimento não se estender após o horário. Vocês foram cruciais nessa pesquisa.

À **Marcela Pereira** pela presteza e cordialidade em nos atender. E pela criatividade, habilidades em artesanatos e decorações que sempre deixavam o departamento mais alegre.

Aos **colegas pós-graduandos do departamento**, mestrandos e doutorandos, pela convivência, sobrevivência e amadurecimento coletivo. Muito sucesso a todos vocês.

Aos amigos **Adriana Caetano, Andréia Souza-Pavani, Bruna Ferraz, Giovana Veronesi, Gustavo Manfredi, Isis Balderrama, Luísa Valle, Raphaella Michel, Matheus Cardoso, Rafael (Poma) Ferreira e Vitor Stuani**, por todos os grandes (às vezes nem tanto) momentos juntos e que foram minha família por muito tempo em Bauru. Levamos a sério o “na alegria ou na tristeza, na saúde ou na doença”. Espero reencontrá-los em breve.

Agradecimento especial ao **Matheus Cardoso**, pela companhia, conselhos, ajuda, força, incentivo, assistência remota e tantas outras coisas que só poderia dizer muito obrigada e brindar “ao sucesso dos outros”.

À **Paula Karam** que foi uma das primeiras pessoas a me acolher em Bauru e apresentar a realidade de um pós-graduando longe de casa. Paulinha, foi você que me ensinou os primeiros passinhos, desde montar uma apresentação a realizar uma cirurgia. Eu sou imensamente grata pelo seu tempo, conhecimento e amizade dedicados a mim.

À **Fernanda Sandes**, pelo acompanhamento e torcida da trajetória mútua. Desde a época do Mestrado gostei de cara da aluna boazinha (até demais) que conquista a todos. Todos mesmo. Impressionante! Você vai longe. Sucesso sempre.

Às mestrandas, **Marianny Arthur, Samantha Castro e Isabela Gonsales** que me ajudaram nos atendimentos ou experimentos laboratoriais em algum estágio da pesquisa.

Aos professores **Heitor Marques de Honório e José Roberto Lauris**, pela contribuição da realização e supervisão da análise estatística.

Aos técnicos de laboratório, **Marcelo Milanda, Rafaela Alves, Thelma Silva e Thiago Dionísio**, por todo auxílio e treinamentos para os experimentos laboratoriais.

Aos **funcionários da Central de Esterilização** pela simpatia e educação em nos atender mesmo quando há filas enormes.

À **Marianne Ramalho**, por toda ajuda na divulgação das triagens de pacientes para a pesquisa

À **Camila Machado**, por ceder recurso material da sua pesquisa no início deste trabalho.

Aos médicos **Dr. Daniel Pivotto, Dr. Antonio Negrato e Dra. Larissa** pela ajuda no recrutamento de pacientes.

Às funcionárias da pós-graduação **Ana Letícia Momesso, Fátima Cassador, Leila Regina da Silva**, por todos os esclarecimentos prestados nos atendimentos.

À toda equipe do **Instituto Mondelli de Odontologia**, em especial ao **Prof. Dr. José Mondelli e Prof. Dr. Adriano Mondelli**, pela oportunidade de trabalho e aprendizado em Bauru.

Ao amigo **Fernando Trigueiro** que, desde minha graduação, foi um grande incentivador da minha vinda a Bauru e me manteve incluída em seus planos, aguardando meu retorno à Manaus.

À **Juliana Gondim**, por me dar assistência e amparo nos projetos em Manaus.

Aos **professores da FAO-UFAM** por consolidar os ensinamentos em Odontologia e estimular o amor à profissão e carreira acadêmica. Especial agradecimento aos professores **Miriam Westphal, Adriana Queiroz e Gustavo Pimentel** que sempre demonstram o orgulho que sentem pela ex-aluna.

A todos **meus pacientes** atendidos nesta pesquisa ou durante a clínicas de pós-graduação. Agradeço a confiança em mim e colaboração de todos.

Aos **alunos de graduação**, pela oportunidade de encontrar a felicidade, segundo Cora Coralina, transferindo o que sei e aprendendo o que ensino.

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

À **FOB-USP**, em nome do Diretor **Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos** e ao Vice-diretor **Prof. Dr. Guilherme dos Reis Pereira Janson**, por oferecer a melhor infraestrutura e administração possível.

À **Profa. Izabel Regina Fischer Rubira de Bullen**, Presidente da Comissão de Pós-Graduação pelo o auxílio e atenção.

À **Profa. Dra. Ana Lúcia Pompéia Fraga de Almeida**, chefe do departamento de Prótese e Periodontia pela ajuda prestada.

À **FAPESP** (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pela concessão do Auxílio à Pesquisa (Processo 2017/07208-7), essenciais para o desenvolvimento desta pesquisa.

À **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio para realização do trabalho.

À **FAPEAM** (Fundação de Amparo à Pesquisa no Amazonas) pelo incentivo e aposta em recursos humanos qualificados para o Estado, através da concessão de bolsa de estudo.

*“Ninguém caminha sem aprender a caminhar, sem aprender a
fazer o caminho caminhando, refazendo e retocando o
sonho pelo qual se pôs a caminhar”*

Paulo Freire

RESUMO

A doença periodontal (DP) e o diabetes mellitus (DM) são doenças crônicas que interagem entre si. O tratamento periodontal deveria trazer não só benefícios clínicos como mudanças no controle metabólico e percepção na qualidade de vida relacionada a saúde oral (QdVRSO). A literatura aborda, majoritariamente, essa relação em pacientes com DM tipo 2. O objetivo deste ensaio clínico randomizado (ECR) paralelo foi avaliar o efeito da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) como terapia adjuvante a raspagem e alisamento radicular (RAR) através de parâmetros clínicos, salivares, sistêmicos e questionários sobre QdVRSO em pacientes com DM tipo 1 (DM1) após 6 meses de acompanhamento, comparado a indivíduos sem alterações sistêmicas. Trinta e oito pacientes foram divididos nos quatro braços deste ECR: DRAR (n=8; 1122 sítios) – pacientes com DM1 submetidos somente a RAR; DPDT (n=10; 1524 sítios) – pacientes com DM1 submetidos a RAR + aPDT; CRAR (n=10; 1409 sítios) – pacientes saudáveis submetidos somente a RAR e CPDT (n=10; 1386 sítios) – pacientes saudáveis submetidos a RAR + aPDT. A aPDT foi aplicada imediatamente após a raspagem por meio de um laser vermelho (658nm, 100 mW, 8J, 80s, aplicação múltipla nos dias 0, 7 e 14) e azul de metileno (10mg/ml). Os parâmetros clínicos avaliados foram: profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NCI), índice da placa (IP) e índice de sangramento a sondagem (ISS). AS variáveis salivares foram pH e capacidade tamponante. O efeito sistêmico foi medido através da hemoglobina glicada (HbA1c) nos pacientes DM1 e glicemia capilar (GC) nos quatro grupos. A QdVRSO foi medida através da aplicação dos questionários GOHAI e OHIP-14. Clinicamente, até o 1º mês os grupos não apresentaram diferença estatisticamente significantes na redução de PS ou ganho de NCI ($p>0,05$). No 3º mês, DPDT tem melhores resultados comparado ao DRAR e CDPT e CRAR não demonstram diferenças. No 6º mês, CPDT supera os demais grupos na redução da PS ($-0,66\pm 1,17\text{mm}$; $p<0,05$). Pacientes com DM1 apresentam maiores índices de IP do baseline aos 6 meses ($p<0,05$). O pH e capacidade tamponante não apresentaram diferença entre grupos e/ou entre os tempos de controle. Os níveis de HbA1c reduziram ao final do ECR, mas os valores da GC não. GOHAI e OHIP-14 foram capazes de detectar o agravo da DP na QdVRSO, mas somente OHIP-14 apresentou

melhora após terapia periodontal sem apontar superioridade a nenhuma delas. Concluimos que a aPDT pode trazer benefícios no tratamento da DP, desde que pacientes com DM1 sigam um protocolo de controle com consultas mais frequentes.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 1, Periodontite, Gengivite, Fotoquimioterapia, Qualidade de vida.

ABSTRACT

Antimicrobial photodynamic therapy adjuvant effect on periodontal treatment, salivary status, glycemic control and quality of life of type 1 diabetes mellitus patients

Periodontal disease (PD) and diabetes mellitus (DM) are chronic diseases with biological interaction. Periodontal treatment should result, not only in clinical benefits, but also in metabolic control and perception of oral health-related quality of life (OHRQoL). Literature brings this topic mainly in relation to type 2 diabetes mellitus patients. The aim of this randomized clinical trial was to evaluate the effect of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) as an adjuvant therapy to scaling and root planning (SRP) in type 1 diabetes mellitus patients. Evaluation was made through and OHRQoL parameters until 6 months post-treatment. This study consisted in 38 patients and four arms. DSRP (n=8; 1122 sites): DM1 patients treated by SRP. DPDT (n=10; 1524 sites): DM1 patients treated by SRP + aPDT. CSR: (n=10; 1409 sites) – systemically healthy patients treated by SRP. CPDT (n=10; 1386 sites): systemically healthy patients treated by SRP + aPDT. aPDT was applied after SRP using a red laser (658nm, 100mW, 8J, 80s – multiple irradiations 0, 7 and 14 days) and methylene blue photosensitizer (10mg/ml). Clinical parameters were probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), plaque index (PI), bleeding on probing (BOP). Salivary parameters were pH and buffer capacity. Systemic effect was evaluated by glycated hemoglobin (HbA1c) in DM1 patients and capillary glycemia in patients of all groups. OHRQoL was measured by GOHAI and OHIP-14 questionnaires. Clinical analysis showed no difference between groups until 1 month in relation to PD or CAL ($p>0.05$). At 3 months DSRP group presented better clinical results in relation to DRAR ($p<0.05$). CDPDT and CSR showed no differences. At 6 months CPDT resulted in the higher reduction of PD in relation to the other groups ($-0.66\pm 1.17\text{mm}$; $p<0.05$). DM1 patients presented higher PI from baseline to 6 months ($p<0.05$). Salivary pH and buffer capacity did not present differences between groups or periods. HbA1c values reduced through time, different from capillary glycemia, which maintained stable. OHIP-14 and GOHAI highlighted the effect of periodontal disease in OHRQoL, but only OHIP-14

showed an improvement of quality of life after treatment with both therapies. In conclusion, aPDT brings benefits on periodontal disease treatment, once DM1 patients follow a more frequent control protocol.

Key words: Type 1 diabetes mellitus. Periodontitis. Gingivitis. Photochemotherapy. Quality of life.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Distribuição do fluxograma do CONSORT utilizado neste ensaio clínico randomizado	46
Figura 2	- Sequência de atendimentos do ensaio clínico randomizado.....	47
Figura 3	- Fibra óptica ativada e inserida na bolsa periodontal	52
Figura 4	- Distribuição da profundidade de sondagem dos sítios do grupo de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 submetidos à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.....	60
Figura 5	- Distribuição do nível clínico de inserção dos sítios do grupo de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 submetidos à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.....	60
Figura 6	- Distribuição da profundidade de sondagem dos sítios do grupo de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 submetidos terapia fotodinâmica antimicrobiana adjunto à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.....	61
Figura 7	- Distribuição do nível clínico de inserção do grupo de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 submetidos terapia fotodinâmica antimicrobiana adjunto à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.....	61
Figura 8	- Distribuição da profundidade de sondagem dos sítios do grupo controle submetidos à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.....	62
Figura 9	- Distribuição do nível clínico de inserção dos sítios do grupo de controle submetidos à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.....	62
Figura 10	- Distribuição da profundidade de sondagem dos sítios do grupo controle submetidos terapia fotodinâmica antimicrobiana adjunto à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.....	63
Figura 11	- Distribuição do nível clínico de inserção do grupo controle submetidos terapia fotodinâmica antimicrobiana adjunto à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Ensaios clínicos randomizados paralelos que utilizaram aPDT como terapia adjuvante no tratamento de periodontite crônica em pacientes do diabetes mellitus tipo 2.....	33
Tabela 2 - Parâmetros do aparelho de laser e aplicação da aPDT	52
Tabela 3 - Resultado das avaliações periodontais ao longo do ensaio clínico...	58
Tabela 4 - Resultado das terapias, por sítio, na profundidade de sondagem.....	64
Tabela 5 - Resultado das terapias, por sítio, no nível clínico de inserção	64

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

Aa	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
ADA	Associação Americana de Diabetes (<i>American Diabetes Association</i>)
AGE	Produto final de glicação avançada (<i>Advanced Glycation End-products</i>)
AM	Azul de metileno
aPDT	Terapia fotodinâmica antimicrobiana (<i>Antimicrobial photodynamic therapy</i>)
AT	Azul de toluidina
cm	Centímetro
cm ²	Centímetro quadrado
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DP	Doença periodontal
DV	Desvio-padrão
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EUA	Estados Unidos da América
FCG	Fluido crevicular gengival
FOB-USP	Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo
GC	Glicemia capilar
GM-CSF	Fator estimulante de colônias de Granulócitos
GOHAI	Índice Geral de Avaliação de Saúde Oral (<i>Geriatric Oral Health Assessment Index</i>)
HbA1c	Hemoglobina glicada A1c
HCl	Ácido clorídrico
ICIDH	<i>International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps</i>
IFN-γ	Interferon-γ
IL-10	Interleucina-10
IL-1β	Interleucina-1β

IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
InGaAlP	Índio-Gálio-Alumínio-Fósforo
IP	Índice de placa
ISS	Índice de sangramento à sondagem
J	Joule
J/cm ²	Joules por centímetro quadrado
Laser	<i>Light amplification by stimulated emission of radiation</i>
LED	<i>Light Emitting Diode</i>
mg/dl	Miligrama por decilitro
mg/ml	Miligrama por mililitro
min	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mmol/l	Milimol por litro
mW	Miliwatts
mW/cm ²	Miliwatts por centímetro quadrado
NCI	Nível clínico de inserção
nm	nanômetros
OHIP	Perfil de Impacto na Saúde Oral (<i>Oral Health Impact Profile</i>)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C-reativa
PgE ₂	Prostaglandina E ₂
PS	Profundidade de sondagem
QdVRS	Qualidade de vida relacionada a saúde
QdVRSO	Qualidade de vida relacionada a saúde oral
RAR	Raspagem e alisamento radicular
s	Segundos
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
W	Watts

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
$\pm$	Desvio padrão (Mais ou menos)
γ	Gama
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
$=$	Igual
$\geq$	Maior ou igual
$>$	Maior que
$+$	Mais
$\text{\textcircled{R}}$	Marca registrada
$\leq$	Menor ou igual
$<$	Menor que
$-$	Menos
$\%$	Porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	25
2.1	Diabetes Mellitus	25
2.2	Diabetes Mellitus e a Doença Periodontal	26
2.3	Terapia Periodontal e o Diabetes Mellitus	28
2.4	Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana.....	30
2.5	Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana e Diabetes Mellitus	32
2.6	Qualidade de vida relacionada a Saúde Oral	34
3	PROPOSIÇÃO	39
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	43
4.1	Aspectos Éticos	43
4.2	Amostra	43
4.2.1	Recrutamento e seleção dos pacientes.....	43
4.2.2	Divisão e aleatorização da amostra.....	44
4.2.3	Cálculo da amostra.....	45
4.3	Sequência de atendimentos	47
4.3.1	Avaliação Periodontal	47
4.3.2	Medida de Glicemia Capilar.....	49
4.3.3	Coleta de Saliva Estimulada e Análises Salivares.....	49
4.3.4	Questionários sobre qualidade de vida relacionados com a Saúde Oral.....	50
4.4	Terapia Periodontal.....	51
4.4.1	Terapia Convencional.....	51
4.4.2	Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana	51
4.5	Protocolo de atendimentos por terapia	53
4.6	Reavaliações	53
4.7	Análise Estatística.....	54
5	RESULTADOS	57
6	DISCUSSÃO	69
7	CONCLUSÕES	77
	REFERÊNCIAS	81
	ANEXOS.....	91

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é caracterizado por um quadro de hiperglicemia crônica, com sua etiologia variando de acordo com o tipo de DM (MEALEY; OATES, 2006). O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é resultado da destruição de células β -pancreáticas com consequente deficiência na produção de insulina, já o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina, levando a um estado de resistência ao hormônio (ADA, 2007). Os altos níveis glicêmicos do DM estão associados a danos e falhas a longo prazo de diferentes órgãos como olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (MATTHEWS, 2002). As alterações macro e microvasculares provenientes dos efeitos deletérios do DM também atingem a cavidade oral, que podem se apresentar como queilose, fissura, ressecamento das mucosas, alteração da composição e diminuição do fluxo salivar, dificuldade de cicatrização e alteração da microbiota (NEGRATO; TARZIA, 2010). Com um fluxo salivar prejudicado e composição alterada de saliva, há aumento na suscetibilidade à cárie, doenças periodontais e lesões da mucosa bucal (BEN-ARYEH et al., 1993).

A doença periodontal (DP) é reconhecida como a manifestação bucal mais significativa em pacientes com DM e ocupa a sexta posição no rol de complicações mais frequentes destes pacientes (LÖE, 1993). Pesquisas anteriores afirmam que a relação entre o DM e a DP acontece de forma bidirecional, com as alterações no sistema imune celular e humoral devido à hiperglicemia tornando o DM um fator de risco para a DP, bem como o caráter inflamatório da DP influenciando no controle metabólico, aumento da resistência à insulina e aumento do risco para outras complicações diabéticas (IACOPINO, 2001; MEALEY; OATES, 2006). Os sinais clínicos da DP podem estar presentes apenas no tecido gengival (gengivite), bem como atingir o aparato de inserção (periodontite). 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).

Pacientes com DM1 são mais suscetíveis a DP e perda dentária e essas complicações são mais prevalentes em pacientes jovens (SADEGHI *et al.*, 2017). A DP neste grupo de pacientes geralmente inclui gengivite com sangramento e recessão gengival na puberdade, evoluindo para periodontite severa (IUGHETTI *et al.*, 1999).

O tratamento periodontal visa 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 (local ou sistêmico) quando necessário. No entanto, existe uma falta de clareza na literatura sobre a força da associação e o significado clínico dos efeitos da terapia periodontal, bem como seus resultados no DM (DUDA-SOBCZAK; ZOZULINSKA-ZIOLKIEWICZ; WYGANOWSKA-SWIATKOWSKA, 2018). Mesmo que haja modesta melhora no controle glicêmico após terapia periodontal, estas observações são importantes porque as reduções nos níveis glicêmicos estão associadas com um risco reduzido de complicações do diabetes (PRESHAW *et al.*, 2012).

A remoção mecânica de biofilme e cálculo é atualmente o método mais utilizado de tratamento da doença periodontal. Os agentes antimicrobianos são também utilizados, mas várias espécies exibem mecanismos de resistência e a manutenção de concentrações terapêuticas de agentes antimicrobianos na cavidade oral pode ser difícil. A terapia fotodinâmica antimicrobiana (*Antimicrobial Photodynamic Therapy* - aPDT) tem sido sugerida como uma alternativa para os agentes antimicrobianos químicos na eliminação de espécies subgengivais e tratamento a periodontite (SOUKOS; GOODSON, 2011).

Revisões sistemáticas recentes que trazem resultados quanto a eficácia da aPDT como terapia adjuvante concluíram que ela é capaz de melhorar os parâmetros clínicos, como profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NCI) (CHAMBRONE; WANG; ROMANOS, 2018), reduzir a inflamação, vermelhidão e sangramento gengival (PERON *et al.*, 2019). Há ainda os benefícios adicionais da aPDT em termos de resultados microbiológicos, imunológicos e baseados no paciente (percepção de dor) que encorajam o uso desta terapia no protocolo de atendimento de pacientes com periodontite (JOSEPH *et al.* 2017). Diante do potencial da aPDT de reduzir os níveis de mediadores inflamatórios a longo prazo (DA CRUZ ANDRADE *et*

al., 2017), sugere-se sua indicação na intervenção periodontal de pacientes sistemicamente comprometidos, como no caso do DM.

Da mesma forma que a DP pode prejudicar a saúde sistêmica no DM, ela pode atuar negativamente no bem-estar físico e psicológico dos indivíduos. A avaliação da Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QdVRS) visa compreender de que forma os diferentes domínios são influenciados pelas características das alterações (doenças) que afetam o indivíduo. É cada vez mais aceito que a mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde oral (QdVRSO) é um componente essencial de pesquisas em saúde bucal, ensaios clínicos e outros estudos que avaliam os resultados de programas preventivos e terapêuticos destinados a melhorar a saúde bucal (LOCKER et al., 2001).

Embora o impacto negativo da DP na QdVRSO tenha sido menos investigado que outros problemas bucais, como cárie e perda dentária, estudos preliminares apontam que a DP pode repercutir negativamente na QdVRSO de adultos, com maior gravidade da doença levando a um maior impacto negativo (FERREIRA et al., 2017).

O DM segue em ascensão na sua prevalência, com casos de DM1 em aumento de incidência em pacientes cada vez mais jovens. A indiscutível associação desta síndrome metabólica com a DP torna o acompanhamento, manejo e terapia periodontal fundamental na condução desses indivíduos. Portanto, o uso de terapias adjuvantes que possam trazer benefícios clínicos adicionais à terapia convencional deve ser estimulado, uma vez que a literatura atual ainda se encontra incipiente, principalmente quando o objeto de estudo são pacientes com DM1.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Diabetes Mellitus

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. 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).

O DM1, com sua prevalência em cerca de 5 a 10% dos casos, resulta da destruição das células β -pancreáticas com consequente deficiência na secreção de insulina. O DM1 geralmente está presente em crianças e adolescentes, com pico entre 10 e 14 anos, embora alguns estudos demonstraram que 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 produção prejudicada de insulina dos pacientes com DM1 torna a utilização de insulina exógena fundamental no sustentar a vida, justificando a antiga nomenclatura "diabetes insulino dependente" (ADA, 2005).

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-SP, a incidência do DM do tipo 1 segue aumentando ao longo dos anos e pode ser classificada pelo padrão global de incidência como alta ou muito alta. Entre 1987 e 2002 a incidência teve um aumento de 9,6 vezes (NEGRATO et al., 2010).

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). 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 (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 DP foi relatada como a sexta complicação do diabetes juntamente com neuropatia, nefropatia, retinopatia e doenças micro e macrovasculares (LÖE, 1993).

2.2 Diabetes Mellitus e a Doença Periodontal

Page & Kornman (1997) apresentaram o modelo clássico da DP através de estudos voltados para desvendar as complexas relações interdependentes que existem tanto no biofilme quanto entre o biofilme e a resposta do hospedeiro. A gengivite pode ocorrer pelo acúmulo prolongado de biofilme, através da perda de simbiose entre o biofilme e a resposta imuno-inflamatória do hospedeiro e desenvolvimento de uma disbiose incipiente. Vários fatores sistêmicos, incluindo endocrinopatias, condições hematológicas, dieta e medicamentos, podem alterar a resposta do imunológica (ZMORA et al., 2017). Os sinais e sintomas clínicos da gengivite são: inflamação restrita ao tecido gengival e que não se estendem além da junção mucogengival; reversibilidade do quadro diante da remoção do biofilme; presença de uma alta carga bacteriana no biofilme para iniciar e/ou exacerbar a gravidade da lesão (variável entre os indivíduos); e níveis estáveis na inserção periodontal, que pode ou não já ter sofrido uma perda. A inflamação gengival é considerada um pré-requisito necessário para o desenvolvimento subsequente da periodontite. (MEYLE; CHAPPLE, 2015).

O início e a progressão da periodontite dependem de alterações ecológicas disbióticas no microbioma, em resposta a produtos gengivais inflamatórios e de degradação de tecidos que enriquecem algumas espécies e mecanismos antibacterianos, que tentam conter o desafio microbiano na área do sulco gengival após o início da inflamação. A causa desse colapso é multifatorial, com múltiplas

possibilidades de respostas imuno-inflamatórias, que tornam mais provável a alteração do microbioma disbiótico em alguns pacientes do que outros e provavelmente interfira na gravidade da doença para esses indivíduos. A periodontite é caracterizada por inflamação microbiologicamente associada, mediada pelo hospedeiro, que resulta na perda da inserção periodontal (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

Desde meados da década de 60, a literatura relata sobre a relação entre o diabetes e a DP (SIMA; GLOGAUGER, 2013). Diversos trabalhos convergem na relação bidirecional entre o DM e a DP, 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). 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). 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 co-dependente de outros fatores de risco, tais como a duração e o controle metabólico do DM, idade do paciente, comportamento social, nível de higiene oral e de certos fatores agravantes (fumo, por exemplo) (PRANCKEVICIENE et al., 2014).

A infecção bacteriana periodontal crônica resulta na liberação contínua de mediadores inflamatórios na circulação sistêmica. Sabe-se que o aumento da inflamação sistêmica causa várias das complicações vasculares do diabetes. A inflamação também resulta em aumento da reabsorção óssea, diminuição da densidade mineral óssea e aumento do risco de fraturas (IZUORA et al., 2016)

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) (PRESHAW, 2012, PRANCKEVICIENE et al., 2014, STANKO; HOLLA, 2014). No DM1, a hiperglicemia crônica leva à formação de proteínas glicadas biologicamente ativas e lipídios que promovem respostas inflamatórias. O controle metabólico inadequado a longo prazo do DM1 leva

a danos microvasculares do periodonto, alteração na composição do fluido crevicular gengival (FCG) e da flora bacteriana nativa gengival e diminui a resposta cicatricial do periodonto. Os níveis elevados de marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-1 β (IL-1 β), prostaglandina E₂ (PgE₂) e Interleucina-10 (IL-10) podem desempenhar um papel no dano periodontal de pacientes diabéticos. (IACOPINO, 2001). Em um estudo com pacientes diabéticos com periodontite, aqueles com níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) em mais de 8% tinham níveis de FCG de IL-1 β quase duas vezes maior que os indivíduos com níveis de HbA1c <8% (ENGEBRETSON et al., 2004). O TNF- α , IL-6 e IL-1 são descritos como antagonistas da ação da insulina e preditores de doença cardiovascular, tendo o TNF- α ainda poder de interferir no metabolismo lipídico (TAYLOR, 2001; PRESHAW et al., 2012).

O estudo que avaliou a severidade da DP em pacientes adultos com DM em relação ao tipo de diabetes concluiu que a severidade da DP é mais pronunciada em pacientes com DM tipo 2. No entanto, juntamente com o fator sistêmico ou relacionados ao tempo, como idade do paciente e duração da doença, o nível de placa dentária parece ser o principal fator contribuinte para todos os pacientes com doença periodontal progressiva (PRANCKEVICIENE et al., 2014). Já a pesquisa voltada apenas para a saúde periodontal de pacientes DM1 disserta sobre a importância de não se considerar apenas o acúmulo de biofilme como fator primordial e sugere que se dê atenção ao perfil bacteriano da gengivite e às relações nas quais a inflamação crônica de baixo grau, como é o caso do DM, pode predispor ao início da doença periodontal mediada por inflamação, uma vez que pacientes com DM1 apresentam maior incidência de gengivite crônica quando comparado a indivíduos saudáveis, níveis significativamente elevados de biomarcadores inflamatórios no FCG e que essa condição é idade-dependente (DUDA-SOBCZAK; ZOZULINSKA-ZIOLKIEWICZ; WYGANOWSKA-SWIATKOWSKA, 2018).

2.3 Terapia Periodontal e o Diabetes Mellitus

Visto que a inflamação gengival é considerada um pré-requisito necessário para o desenvolvimento subsequente da periodontite e perda progressiva da inserção

ao redor dos dentes, o tratamento da gengivite seria, portanto, uma estratégia preventiva primária para periodontite e uma estratégia preventiva secundária para a recorrência da periodontite (MURAKAMI *et al.*, 2018).

Pautada na 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. As evidências atuais indicam que em pessoas com diabetes, a terapia periodontal acompanhada de cuidados domiciliares efetivos é segura e eficaz. Os parâmetros periodontais clínicos e as medidas inflamatórias locais melhoram após a terapia não cirúrgica padrão, mesmo em pessoas com diabetes mal controlado (SANZ *et al.*, 2018)

Quanto ao efeito da terapia periodontal no controle metabólico, estudos envolvendo tratamento periodontal mecânico sozinho relataram melhora apenas na 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).

Há evidências de baixa qualidade de que o tratamento da doença periodontal através de raspagem e alisamento radicular (RAR) melhora o controle glicêmico em pessoas com diabetes, com uma redução percentual média na HbA1c de 0,29% em 3-4 meses; no entanto, não há indícios suficientes mostrando a manutenção dos resultados após 4 meses (SIMPSON *et al.*, 2015). A sugestão unânime é sobre a necessidade de mais pesquisas para determinar se terapias medicamentosas adjuvantes devem ser usadas no tratamento periodontal, além de desenho para grandes estudos com períodos de acompanhamento maiores.

2.4 Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (*Antimicrobial photodynamic Therapy* - aPDT) tem sido proposta como terapia adjunta, não invasiva, no tratamento da DP. A aPDT consiste na ativação de um fotossensibilizador (corante) por laser em um comprimento de onda específico. Quando sensibilizada, essa substância libera oxigênio citotóxico e radicais livres, danificando e matando bactérias (WILSON; DOBSON; SARKAR, 1993). Esta terapia representa uma alternativa ao uso de antibióticos sistêmicos e agentes desinfetantes nas doenças periodontais e peri-implantares (TAKASAKI et al., 2009).

Os corantes azuis da classe dos fenotiazínicos são os fotossensibilizadores mais utilizados na aPDT clínica para tratamento periodontal, dentre eles o azul de toluidina (AT) e o azul de metileno (AM). O AT e o AM são produtores eficientes de oxigênio singleto e exibem fototoxicidade eficiente contra microorganismos, incluindo bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e fungos (WAINWRIGHT, 2005). No recente estudo *in vitro* que avaliou o efeito dos corantes AT e AM em diferentes concentrações, associados ao laser vermelho e ao LED, na eliminação de uma suspensão de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), revelou que os corantes em concentração maiores (10mg/ml) são capazes de eliminar o Aa até sem ativação por luz (VALLE et al., 2019).

A aPDT também se mostrou efetiva na redução de proteína pró-inflamatórias no FCG. Em uma revisão sistemática de 2016, os pesquisadores encontraram que a aPDT obteve redução significativa de proteínas inflamatórias do FCG na DP para pelo menos uma citocina (como IL-1 β , TNF- α , Interferon- γ (IFN- γ), Interleucina-8 (IL-8), Fator estimulante de colônias de Granulócitos (GM-CSF)) (AKRAM et al., 2016). No ano seguinte, uma nova revisão sistemática acerca do tema já não encontrou resultados concretos e sugere a realização de futuros estudos melhor desenhados (KELLESARIAN et al., 2017).

Por ser uma terapia relativamente nova, a aPDT ainda carece de evidências científicas sobre sua efetividade no tratamento da doença periodontal, com significativa melhora dos parâmetros clínicos. Em busca de revisões sistemáticas que

questionaram o efeito da aPDT adjuvante a RAR no tratamento de periodontite, encontramos resultados variados.

Chambrone et al. (2017) investigaram a eficácia da aPDT, como adjuvante à terapia não-cirúrgica ou cirúrgica, nos resultados clínicos e centrados no paciente em pacientes com periodontite ou peri-implantite, concluindo que o uso ou não da terapia adjuvante proporciona melhorias clínicas semelhantes na profundidade de sondagem (PS) e no nível clínico de inserção (NCI) para pacientes com periodontite e peri-implantite.

Joseph et al. (2017) apuraram os efeitos da aPDT sobre a PS e NCI, como instrumento primário ou adjuvante, no tratamento não cirúrgico da periodontite crônica. Mesmo diante da heterogeneidade dos estudos incluídos, todos indicaram que o aPDT tem potencial para ser um complemento eficaz no tratamento da periodontite crônica.

Em meta-análise publicada em 2018, os autores incluíram ensaios clínicos randomizados que comparavam o uso da aPDT como adjuvante a RAR *versus* somente RAR com, no mínimo, 3 meses de acompanhamento. O resultado mostrou que aPDT como tratamento adjuvante a RAR tem um efeito modesto, porém significativo, no acompanhamento de três meses, com redução de PS em 0,21 mm e ganho de NCI em 0,36 mm do que no acompanhamento de seis meses. (AZARIPOUR et al., 2018)

No uso de aPDT no tratamento de bolsas profundas ($PS \geq 5\text{mm}$) como terapia adjuvante, apenas dois trabalhos preencheram os critérios de inclusão da revisão sistemática de Akram (2018). Relevando a força do estudo devido a esta amostra, a conclusão é que aPDT + RAR é mais eficaz na redução de bolsas com $PS \geq 5\text{mm}$, quando comparado ao uso somente de RAR.

A fim de responder a pergunta sobre qual é o efeito clínico do aPDT como um complemento a RAR, quando comparado apenas com o RAR, em termos de redução da PS e ganho de NCI, para bolsas periodontais residuais de pacientes com periodontite crônica em cuidados de manutenção, Xue & Zhao (2017) encontraram resultados clínicos superiores quando do uso das terapias combinadas, no entanto

sugerem cautela na interpretação de seus dados devido ao reduzido número de trabalhos (quatro) que fizeram parte de sua meta-análise.

Quando o objetivo do tratamento é a periodontite agressiva, o uso adjuvante de aPDT também não apresenta resultados clínicos superiores quando comparado ao uso de RAR somente ou associada a antibióticos sistêmicos (SOUZA *et al.*, 2016).

Em todos os trabalhos utilizados para esta revisão de literatura os autores sugerem que estudos maiores, com mais pacientes e maior tempo de acompanhamento devem ser realizados. Devida a ausência de um protocolo clínico estabelecido para uso da aPDT no tratamento da DP, as pesquisas tornam-se heterogêneas, dificultando a inclusão em revisões sistemáticas e diminuindo o poder estatístico de seus resultados.

2.5 Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana e Diabetes Mellitus

Novamente a literatura apresenta escassez de material quando se trata do uso da aPDT para tratamento de periodontite em pacientes com diabetes. Todos os trabalhos disponíveis, quando em humanos, são estudos clínicos randomizados em pacientes com DM2 ou ainda, em pacientes pré-diabéticos, quando o indivíduo apresenta glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. As pesquisas com DM2 foram listadas na tabela 1.

Tabela 1: Ensaios clínicos randomizados paralelos que utilizaram aPDT como terapia adjuvante no tratamento de periodontite crônica em pacientes do diabetes mellitus tipo 2.

Autores	n	Laser (nm)	Dosimetria	Fonte de luz	Lavagem pré irradiação	Corante	Concentração do corante	Tempo pré irradiação	Frequência da aPDT	Principais resultados da aPDT
AL-ZAHRANI et al., 2009	45	670	60s	Ponta difusora	Não	Azul de metileno	0,01%	5-10s	única	Sem benefícios clínicos comparado a doxiciclina
MACEDO et al., 2014	30	660	60mW, 28mW/cm ² , 2.79 J/cm ² , 10s/sítio = 1min/dente	Fibra óptica	Sim	Cloreto de fenotiazina	1%	1min	única	Sem melhora nos parâmetros periodontais. Pequena redução na HbA1c
RAMOS et al., 2016	30	HELBO	70mW, 28mW/cm ² , 2.79 J/cm ² , 10s/sítio = 1min/dente	Fibra óptica	Sim	Cloreto de fenotiazina	1%	5min	4 sessões (0, 3, 7, 14 dias)	Melhores resultados em bolsas de profundidade moderada e reduziu a inflamação em curto prazo
EVANGELISTA et al., 2015	26	660	110mW, 250 mW/cm ² , 22 J/cm ² , 90s/ponto	Fibra óptica	Não	Azul de metileno	0.005%	2min	4 sessões	Registro de protocolo no Clinical Trials

2.6 Qualidade de vida relacionada a saúde oral

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), “A saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade” e o conceito de saúde oral se descreve como: “A saúde bucal é um estado funcional, estrutural, estético, fisiológico e psicossocial de bem-estar e é essencial para a saúde geral e a qualidade de vida de um indivíduo” (GLICK; MEYER, 2014). Diante da cronicidade de uma doença sistêmica como o DM, bem como da periodontite, quando focamos na cavidade oral, é esperado alterações na Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QdVRS) e na Qualidade De Vida Relacionada a Saúde Oral (QdVRSO) no grupo de pacientes que é acometido simultaneamente pelas duas situações.

A introdução e utilização de mensurações para função, bem-estar psicológico e social na Odontologia datam a década de 80 (LOCKER, 1988). Indicadores da QdVRSO são responsáveis por essas avaliações subjetivas, bem como pelas expectativas do tratamento de cuidados bucais dos pacientes (LOCKER; ALLEN, 2002)

A QdVRSO pode ser avaliada com diferentes questionários, dentre os quais a versão reduzida do Perfil de Impacto na Saúde Oral (OHIP-14) é a mais utilizada, seguido pelo Índice Geral de Avaliação de Saúde Oral (GOHAI). Ambos questionários foram traduzidos e validados em diferentes culturas, mas também foram questionados em relação às suas propriedades psicométricas (KIEFFER. VERRIPS; HOOGSTRATEN, 2009). A validação desses questionários, no Brasil, é relativamente recente, sendo a do GOHAI em 2000 (PINTO, 2000) e a do OHIP-14 em 2005 (OLIVEIRA; NADANOVSKY, 2005)

Em estudo comparativo dos dois questionários, antes e depois da terapia periodontal, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada na comparação entre OHIP-14 e GOHAI. No entanto, houve uma maior variedade nas respostas do questionário GOHAI. Autores sugeriram que este instrumento pode ser mais útil para pacientes com doença periodontal. (ÖHRN; JÖNSSON, 2012).

Ferreira e cols. (2017) notaram que o impacto negativo da doença periodontal na QdVRSO foi investigado menos que outros problemas bucais, como cárie dentária e perda dentária. Em sua publicação, foram incluídos 34 estudos transversais envolvendo qualquer faixa etária, exceto crianças, e o uso de questionários para avaliação do impacto da DP na QdVRSO. Suas análises indicaram que a doença periodontal esteve associada a um impacto negativo na qualidade de vida, com a periodontite severa exercendo o impacto mais significativo, comprometendo aspectos relacionados à função e estética. A gengivite também foi negativamente correlacionada com o conforto (FERREIRA et al., 2017)

Em um estudo que aplicou OHIP-20 numa amostra de 200 pacientes com diabetes, onde apenas 6% da amostra possuía o tipo 1, a QdVRSO não foi afetada negativamente pelo DM (SADEGHI; TALEGHANI; FARHADI, 2014). No único estudo envolvendo DM1 e QdVRS relacionada a uma situação oral (xerostomia), os autores concluíram que esta afeta negativamente a QdVRSO dos adolescentes participantes da pesquisa. (BUSATO et al., 2012)

São esperadas flutuações entre os escores dos instrumentos de QdVRSO em pacientes que realizam tratamento de DP e esses resultados centrados no paciente passaram a ser valorizados em pesquisas intervencionais, pois assim os resultados tornam-se mais palpáveis à aplicabilidade clínica. O impacto do tratamento periodontal supra e subgengival foi avaliado pelo OHIP-14, com a melhora das percepções sobre a QdVRSO ao longo da terapia periodontal, principalmente após o tratamento supragengival, sugerindo que essa intervenção pode ser considerada importante para reduzir os impactos negativos na QdVRSO (MENDEZ et al., 2017)

Mizuno e cols. (2017) se propuseram investigar os efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico nos níveis de HbA1c, equilíbrio do estresse oxidativo e QdVRS em pacientes com DM2 em comparação com nenhum tratamento periodontal (somente instruções de higiene) e obtiveram melhora na QdVRS do grupo que recebeu a terapia não cirúrgica. (MIZUNO et al., 2017). Cortelli e cols. (2018) avaliou especificamente os impactos na QdVRSO de pacientes diabéticos DM2 tratados para gengivite. Observaram que a QdVRSO melhorou com o tempo, confirmando que a qualidade de vida pode ser alterada pelo tratamento de doenças bucais, como a gengivite, mesmo em pacientes comprometidos sistemicamente.

Pesquisas com resultados centrados no paciente avaliando terapias adjuvantes no tratamento da DP são escassos. Apenas um trabalho investigou as impressões pessoais dos pacientes que se submeteram a aPDT comparado aos que receberam a terapia convencional. Não foi utilizado nenhum instrumento validado de QdVRSO, apenas registros da percepção dos pacientes em termos de alterações nas gengivas com sangramento, dor nas gengivas ao mastigar, mau hálito e gengivas sensíveis, juntamente com a dor durante o procedimento e a aceitação do paciente. Nenhuma mudança estatisticamente significativa foi observada entre os dois grupos em termos de sensibilidade, dor durante o procedimento e aceitação do paciente. Os pacientes perceberam benefícios a curto prazo com aPDT devido à redução no sangramento gengival, na halitose e dor ao mastigar após o tratamento. No entanto, os autores recomendam mais pesquisas para avaliar a eficácia do aPDT por períodos mais longos e após várias sessões (BETSY et al., 2016).

3 PROPOSIÇÃO

3 PROPOSIÇÃO

Avaliar os efeitos locais, salivares, sistêmicos e na qualidade de vida relacionada a saúde oral (QdVRSO) do uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) adjuvante à raspagem e alisamento radicular (RAR) no tratamento da doença periodontal (DP) em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) comparado a indivíduos sem comprometimento sistêmico.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

Esse ensaio clínico randomizado foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos da FOB-USP, sob parecer 1.959.932 (anexo A), respeitando a resolução 466/12, que versa sobre ética em pesquisas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, com base no cumprimento dos princípios éticos da Declaração de Helsinki. Está registrado na plataforma Clinical Trials sob identificador NCT03102892 (anexo B). Todos os participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo C).

4.2 Amostra

4.2.1 Recrutamento e seleção dos pacientes

A pesquisa foi intensamente divulgada através de anúncios internos e externos, com triagens, para pacientes com DM1, divulgadas na rádio, jornal impresso local, redes sociais (*Facebook* e *Instagram*), fixação de avisos em pontos estratégicos, distribuição de folhetos educativos, comunicação com Endocrinologistas da cidade, além de matéria com entrevista para emissora local. Os pacientes compareciam aos dias agendados para triagem e eram avaliados conforme os critérios a seguir:

Critérios de inclusão para o grupo teste:

- Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 realizado por endocrinologista;
 - Idade entre 18 e 70 anos;
 - Presença de ao menos 4 (quatro) dentes na cavidade oral, sendo pelo menos um por hemi-arco (excluindo os terceiros molares);
 - Pacientes que apresentassem sinais de doença periodontal (gingivite e/ou periodontite).
-
-

Critérios de exclusão para grupo teste:

- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2;
- Desdentados totais;
- Fumantes;
- Grávidas;
- Portadores outras doenças sistêmicas como distúrbios endócrinos, além do diabetes, ou discrasias sanguíneas como anemia, hemofilia, plaquetopenia;
- Uso de medicamentos que alterem a fisiologia do tecido gengival como fenitoínas e ciclosporinas.

Os voluntários do grupo controle foram pacientes que buscaram atendimento na clínica de Periodontia da faculdade. Para estes, os critérios de inclusão foram: Estar na mesma faixa etária que o grupo teste, possuir no mínimo um dente por hemiarco (exceto terceiro molar) e sinais clínicos de doença periodontal (gengivite e/ou periodontite). Os critérios de exclusão foram os mesmos do grupo teste, acrescidos pela presença de qualquer alteração sistêmica.

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.

4.2.2 Divisão e aleatorização da amostra

Foram avaliados um total de 71 pacientes e a aleatorização da amostra seguiu as recomendações do CONSORT, conforme fluxograma (figura 1). Trinta e oito pacientes que cumpriram os critérios de inclusão foram divididos em: Vinte e quatro pacientes com DM1 no grupo teste e 24 pacientes normoglicêmicos para o grupo controle. Para cada grupo, os pacientes foram alocados para as duas terapias propostas:

Grupo teste (n=18, 2646 sítios):

- DRAR (n=8, 1122 sítios): Terapia convencional de raspagem e alisamento radicular (RAR)
- DPDT (n=10, 1524 sítios): RAR + Terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT)

Grupo controle (n=20, 2795 sítios):

- CRAR (n=10, 1409 sítios): RAR
- CPDT (n=10, 1386 sítios): RAR + aPDT

4.2.3 Cálculo da amostra

Para este ECR, o cálculo amostral foi realizado julgando clinicamente relevante uma diferença entre os grupos de 1,0 mm na profundidade de sondagem e um desvio padrão estimado de 0,84, calculado a partir das médias do desvio padrão dos resultados encontrados por Macedo et al. (2014). Utilizando um poder de 80% para detectar essa diferença, com nível de significância de 5%, seriam necessários 13 sujeitos por grupo. Considerando uma perda de 10% no acompanhamento, serão recrutados inicialmente 15 pacientes por grupo.

Figura 1: Distribuição do fluxograma do CONSORT utilizado neste estudo clínico randomizado.

4.3 Sequência de atendimentos

Os pacientes foram instruídos no início de sua participação que o estudo se dividiria em 7 consultas, descritas na figura abaixo (figura 2):

4.3.1 Avaliação Periodontal

O exame clínico periodontal foi realizado com sonda milimetrada Carolina do Norte (Hu-Friedy, Chicago, EUA), sonda tipo Nabers (Quinelato, São Paulo, Brasil) e espelho clínico número 5.

Todos os pacientes foram avaliados para os seguintes parâmetros:

- Profundidade de sondagem (PS): medida com sonda periodontal milimetrada Carolina do Norte, determinada pela distância entre a margem gengival e o fundo do sulco ou bolsa. As medidas foram obtidas de seis sítios (mesiovestibular, centro da face vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, centro da face lingual e disto-lingual);
- Índice de placa (IP): A presença ou ausência de placa determinada de acordo com índice dicotômico de Ainamo & Bay (1975). A presença de placa nas faces vestibular, lingual, mesial e distal foi equivalente 1 e a ausência como 0;
- Índice de sangramento à sondagem (ISS): ocorrência de sangramento à sondagem suave até 15 segundos após a remoção da sonda do sulco e anotada como presente (1) ou ausente (0), conforme proposto por Ainamo & Bay (1975).
- Nível clínico de inserção (NCI): determinado a partir das medidas de profundidade de sondagem e recessão/hiperplasia, equivale a distância entre a junção cimento-esmalte e o fundo do sulco ou bolsa. Quando não havia recessão ou hiperplasia da margem gengival, o NCI foi determinado pela medida de profundidade de sondagem subtraída de 2 mm, considerando-se que fisiologicamente a margem gengival localiza-se aproximadamente 2 mm acima da junção cimento-esmalte (SCHROEDER; LISTGARTEN, 1997).

As medidas correspondentes à mobilidade dentária, presença de abscessos gengivais/periodontais e lesão de furca foram anotados no periograma apenas para acompanhamento do paciente, não sendo utilizadas para análise estatística neste estudo.

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

4.3.2 Medida de glicemia capilar

Com uma agulha descartável montada em caneta lancetadora, componente do kit glicosímetro Onetouch® Ultramini® (Johnson & Johnson, USA), foi obtida de uma gota de sangue da polpa digital para aplicação na fita biossensora. O resultado da glicemia capilar, em mg/dl, é lido e interpretado pelo glicosímetro. O valor apresentado pelo aparelho foi registrado no prontuário de cada paciente. Aos pacientes diabéticos, que já realizam esse exame em casa, foi solicitado não realizar no dia determinado prévio a consulta, para que fosse realizado pelo pesquisador. Aos pacientes do grupo controle, foi explicado a importância do exame para análise e confirmação dos seus níveis glicêmicos. Caso fosse detectado alguma alteração, foi sugerido aos pacientes procurar um Endocrinologista ou serviço de pronto atendimento (resultados ≥ 400 mg/dl).

4.3.3 Coleta de Saliva Estimulada e Análises salivares

Os pacientes foram instruídos a lavar a boca com água corrente e cuspir de 2 a 3 vezes, depois foi fornecido um pedaço (aproximadamente 6x3cm) de Parafilm® para mastigação e estímulo salivar. O paciente foi orientado a cuspir a saliva acumulada na boca em um pote plástico estéril (tubo Falcon 50ml) por até 10 minutos. Cada amostra teve o pH e capacidade tamponante mensurada logo em seguida.

Um pHmêtro foi utilizado para medir o pH salivar. Para a capacidade tamponante, foi usado o método de Ericsson. Em um Becker, 0,5ml de saliva foi adicionado a 1,5ml de HCl a 5mmol/l, sendo esta mistura vigorosamente agitada, com um período de repouso por 10 minutos, para ter seu valor final estimado com um medidor manual de pH. Valores de pH ≥ 5.6 são considerados como capacidade “alta”, ao passo que aqueles entre 4,1-5,5 são rotulados como “média” e aqueles ≤ 4 definidos como “baixa”. (PREETHI, B.P.; RESHMA, D.; ANAND, P., 2010).

4.3.4 Questionários sobre qualidade de vida relacionados com a saúde oral (QdVRSO)

A avaliação da autopercepção sobre a saúde bucal foi realizada através de questionários autoaplicáveis: GOHAI (*Geriatric Oral Health Assessment*/ Índice Geral de Avaliação de Saúde Oral Index) e OHIP-14 (*Oral Health Impact Profile-14*/ Perfil de Impacto da Saúde Oral).

O GOHAI (ATCHISON; DOLAN., 1990) é composto por 12 questões fechadas sobre problemas bucais que afetam funções físicas e funcionais, aspectos psicológicos, dor e desconforto desenvolvido originalmente para populações mais velhas, embora mais recentemente tenha sido usada com populações de adultos mais jovens. As opções de resposta podem ter de 3-6 categorias. Neste estudo optou-se pela escala de frequência simplificada sugerida pelas autoras com 3 categorias: Sempre (1 ponto), algumas vezes (2 pontos), nunca (3 pontos). O índice GOHAI classificou a autopercepção em elevada (34-36 pontos), moderada (30-33 pontos) e baixa (<30 pontos) (Anexo D).

O OHIP-49 (SLADE; SPENCER, 1994), fundamentado no “*International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps*” (ICIDH), tem como função obter informações relativas à gravidade, extensão e prevalência dos impactos negativos na QdVRSO. OHIP-14 é uma medida composta por 14 itens, funcionando como uma forma abreviada do modelo anterior de 49 itens. Nesta versão, há duas perguntas para cada uma das sete dimensões: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e desvantagem. As respostas são feitas em uma escala tipo Likert de 5 pontos, variando de "nunca" a "sempre". Para cada alternativa é considerada uma pontuação e a soma dos pontos (método aditivo) permite mensurar a gravidade do impacto. A saber: Sempre=4 pontos; repetidamente=3 pontos; às vezes= 2 pontos; raramente=1 ponto; nunca=0 pontos, onde maiores pontuações indicam uma QdVRSO mais pobre (Anexo E).

4.4 Terapia Periodontal

4.4.1 Terapia Convencional

A terapia periodontal convencional consistia em raspagem e alisamento radicular (RAR) associando dispositivo ultrassônico e curetas Gracey (Hu-Friedy, Chicago, EUA). Nos grupos teste, a terapia convencional era associada à terapia fotodinâmica antimicrobiana.

4.4.2 Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT)

A aPDT era realizada logo após a RAR, na mesma sessão.

Com a região limpa e seca, isolamento relativo para proteção de mucosas, o corante o azul de metileno (Sigma-Aldrich - Sigma-Aldrich Brasil, São Paulo, Brasil), preparado em solução de água deionizada, com a concentração de 10mg/ml, era aplicado nas bolsas e/ou sulcos com auxílio de uma seringa de insulina (1ml), uma face/sextante por vez, em quantidade suficiente para um pequeno extravasamento. Dessa forma, era esperado que todo interior da bolsa/sulco estava embebido pelo corante. Aguardado o período de pré-irradiação de 1 minuto (Macedo et al., 2014), o laser (InGaAlP) vermelho (Therapy XT- DMC – São Carlos/SP – Brasil, adquirido através do auxílio FAPESP 2013/16607-1) acrescido de uma ponta de fibra óptica era inserido no sítio corado e ativado.

Com a fibra óptica inserida inicialmente na embocadura da bolsa, realizou-se pequenos movimentosápico-coronais até o fundo da bolsa/sulco, até sentir resistência do tecido. Este movimento foi feito em 3 pontos por vestibular (10s cada ponto) acrescido de 10s em movimento de varredura (de mesial para distal). Dessa forma, permitiu maior contato de todo corante com o laser sem o risco de efeitos deletérios por conta da densidade de potência. Todo procedimento foi repetido por lingual, com tempo total de 80 segundos por dente (Figura 3).

A calibração e protocolo de aplicação está descrita na tabela 2. Imediatamente após a aplicação do laser os dentes foram irrigados com solução fisiológica (soro), para a retirada total do produto.

Figura 3: Fibra óptica ativada e inserida na bolsa periodontal

Tabela 2: Parâmetros do aparelho de laser e aplicação da aPDT

CORANTE	AZUL DE METILENO 10MG/ML
TIPO DE LASER	Diodo (InGaAlP)
COMPRIMENTO DE ONDA	658nm (vermelho)
POTÊNCIA DO APARELHO	0,1 W
POTÊNCIA EMITIDA PELA PONTA CONDUTORA PARA APDT	0,07W
DENSIDADE DE ENERGIA	2229J/cm ² (por ponto)
ENERGIA TOTAL	8J
DENSIDADE DE POTÊNCIA	223W/cm ² (por ponto)
TEMPO DE PRÉ-IRRADIAÇÃO	1 minuto
MODO DE EMISSÃO	Contínuo
MODO DE APLICAÇÃO	Via sulco gengival (fibra óptica)
TIPO DE APLICAÇÃO	Pontual (3 pontos por face do dente) + varredura (movimentos de distal para mesial)
ÁREA DA PONTA CONDUTORA	0,000314cm ²
TEMPO	80s por dente
NÚMERO DE SESSÕES	3 sessões (0, 7 e 14 dias)

4.3 Protocolo de atendimentos por terapia

Os pacientes foram submetidos a três sessões da terapia, em intervalos semanais, de acordo com o grupo em que foram alocados. Em todas as consultas também havia instrução de higiene oral, adequando dispositivos e técnica de escovação para cada caso.

A sequência de atendimentos para terapias se deu:

- Sessão 1 (dia 0): Ultrassom + RAR com instrumentos manuais em todas as superfícies dentárias. Pacientes dos grupos DPDT e CPDT receberam uma aplicação da aPDT em todos os sítios.
- Sessão 2 (dia 7): Ultrassom + RAR com instrumentos manuais nos dentes que possuíam bolsas $\geq 4\text{mm}$. Pacientes dos grupos DPDT e CPDT receberam aplicação da aPDT nas bolsas $\geq 4\text{mm}$.
- Sessão 3 (dia 14): Semelhante a sessão 2.

4.4 Reavaliações

A reavaliação periodontal foi feita após 1, 3 e 6 meses da terapia ter sido finalizada. Nas consultas de reavaliação nos tempos de 3 e 6 meses, foram feitas coletas e a análise salivar, medida da glicemia capilar, preenchimentos dos questionários de QdVRSO, fotografias e profilaxia.

Para pacientes com DM1, foi solicitado trazer resultado de novos exames de HbA1c para registro no prontuário, caso houvesse realizado durante o período de participação da pesquisa.

Ao final da participação na pesquisa, os pacientes eram encaminhados para atendimento em outras disciplinas na FOB-USP, de acordo com sua necessidade.

4.5 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada ora considerando-se o número de pacientes, ora considerando-se o número de sítios. Os dados foram divididos dessa forma:

- Pacientes com DM1 (n=18): grupo DRAR = 8 pacientes; 1.122 sítios. Grupo DPDT = 10 pacientes 1.524 sítios.
- Pacientes sem doença sistêmica (n=20): grupo CRAR = 10 pacientes; 1.409 sítios. Grupo CPDT = 10 pacientes; 1.386 sítios

A análise dos dados, considerando-se o número de pacientes, foi feita através do teste ANOVA de medidas repetidas. Quando apontado diferenças entre tempo, tratamento ou presença de diabetes, este teste foi complementado por Tukey ($p<0,05$). Possíveis correlações entre os dados foram avaliadas pelo teste de correlação de Pearson ($p<0,05$).

A análise por sítios (n=5.441) foi feita considerando-se as diferenças de PS e NCI entre: 1 mês - *baseline*, 3 meses - *baseline* e 6 meses - *baseline*. O teste aplicado foi a análise de variância de medidas repetidas complementado pelo teste de Tukey ($p<0,05$).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Um total de 38 pacientes concluíram o protocolo proposto nas sessões de terapia periodontal e compareceram a todas as consultas de acompanhamento até o período de 6 meses. Conforme descrito na figura 1, os resultados foram obtidos dos dados de dezoito pacientes DM1 (DRAR, n=8; 1.122 sítios e DPDT, n=10; 1.524 sítios) e 20 pacientes normoglicêmicos (CRAR, n=10; 1.409 sítios e CPDT, n=10; 1.386 sítios). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos sobre as variáveis idade e gênero. Todos os pacientes foram avaliados através de variáveis clínicas periodontais, salivares e aplicações dos questionários OHIP-14 e GOHAI. Os dados acerca da glicemia capilar e hemoglobina glicada (HbA1c) tinham como finalidade verificar as possíveis mudanças no controle glicêmico dos pacientes. O tempo de diabetes (da idade do diagnóstico a idade atual) foi de $17,63 \pm 11,71$ anos no grupo DRAR e $24,5 \pm 11,01$ anos para o DPDT.

A média da HbA1c nos três momentos para o grupo DRAR foram $9,2 \pm 1,35\%$ no baseline, $6,7\%$ aos três meses e $7,70 \pm 0,96\%$ ao final dos 6 meses. Para o grupo DPDT, as médias foram $8,79 \pm 1,75\%$ prévias à terapia, 9% aos 3 meses e $8,10 \pm 1,87\%$ no final do período de acompanhamento. Houve redução dos níveis de HbA1c para ambas terapias. Devido ao pequeno número de dados coletados nesta análise, sugere-se cautela na interpretação desses dados. A glicemia capilar realizada pela pesquisadora não foi capaz de detectar mudanças estatisticamente significantes ao decorrer do tempo, demonstrando apenas a indiscutível diferença entre os pacientes diabéticos e não-diabéticos.

Os parâmetros periodontais profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NCI), índice de placa (IP) e índice de sangramento à sondagem (ISS) foram avaliados em 4 tempos: *baseline* (pré-terapia), 1, 3 e 6 meses pós terapia periodontal. O estadiamento da DP se mostrou heterogêneo nos quatro grupos (variando do estágio I a IV), com praticamente todos pacientes diabéticos se enquadrando no grau C da DP, pois apresentavam $HbA1c \geq 7\%$. Apenas um paciente apresentou ótimo controle metabólico inicial ($HbA1c=5,8\%$) (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

Com fins de otimizar a interpretação dos dados, a PS e NCI foram subdivididas de acordo com as medidas dos sítios. Os intervalos da PS usados foram 1-3mm, 4-5mm e ≥ 6 mm para classificar as bolsas periodontais em rasa, média e profunda, respectivamente. Para o NCI, as faixas da subdivisão foram 0mm, 1-2mm, 3-4mm e ≥ 5 mm, com medidas de NCI maiores indicando maior perda da inserção periodontal. Um total de 5441 sítios foram avaliados, quantificados, classificados e tido suas porcentagens calculadas. A tabela 3 descreve esses dados, para os quatro grupos, nos quatro tempos.

Tabela 3: Resultado das avaliações periodontais ao longo do ensaio clínico.

Parâmetro Clínico	Grupo	Baseline	1	3	6
		Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP
Profundidade de sondagem (mm)	DRAR	2,71 $\pm$ 0,35 ^{A, b}	2,38 $\pm$ 0,24 ^{A, a}	2,42 $\pm$ 0,32 ^{A, a}	2,38 $\pm$ 0,42 ^{A, a}
	DPDT	3,03 $\pm$ 0,73 ^{B, b}	2,72 $\pm$ 0,81 ^{B, a}	2,65 $\pm$ 0,65 ^{B, a}	2,78 $\pm$ 0,61 ^{B, a}
	CRAR	2,77 $\pm$ 0,27 ^{A, b}	2,4 $\pm$ 0,21 ^{A, a}	2,32 $\pm$ 0,27 ^{A, a}	2,36 $\pm$ 0,39 ^{A, a}
	CPDT	3,29 $\pm$ 0,54 ^{B, b}	2,81 $\pm$ 0,41 ^{B, a}	2,78 $\pm$ 0,46 ^{B, a}	2,65 $\pm$ 0,39 ^{B, a}
Sítios PS 1-3mm (%)	DRAR	85,19 $\pm$ 11,47 ^{B, c, d}	92,94 $\pm$ 7,49 ^{B, a, b}	92,04 $\pm$ 10,81 ^{B, a, b}	91,25 $\pm$ 12,05 ^{B, a, b}
	DPDT	75,27 $\pm$ 19,16 ^{A, c, d}	81,14 $\pm$ 17,73 ^{A, a, b}	83,67 $\pm$ 14,68 ^{A, a, b}	82,21 $\pm$ 15,20 ^{A, a, b}
	CRAR	84,07 $\pm$ 7,69 ^{B, b, d}	92,58 $\pm$ 5,95 ^{B, a, c}	94,26 $\pm$ 7,82 ^{B, a, c}	93,96 $\pm$ 5,86 ^{B, a, c}
	CPDT	70,4 $\pm$ 14,34 ^{A, b, d}	81,27 $\pm$ 9,13 ^{A, a, c}	83,5 $\pm$ 11,14 ^{A, a, c}	87,83 $\pm$ 8,94 ^{A, a, c}
Sítios PS 4-5mm (%)	DRAR	13,46 $\pm$ 9,27 ^{A, c, d}	6,36 $\pm$ 6,35 ^{A, a, b}	7,86 $\pm$ 10,57 ^{A, a, b}	8,2 $\pm$ 11,10 ^{A, a, b}
	DPDT	18,25 $\pm$ 12,00 ^{B, c, d}	13,94 $\pm$ 11,51 ^{B, a, b}	13,18 $\pm$ 10,14 ^{B, a, b}	13,61 $\pm$ 10,15 ^{B, a, b}
	CRAR	13,4 $\pm$ 6,54 ^{A, b, d}	6,53 $\pm$ 5,06 ^{A, a, c}	5,12 $\pm$ 6,24 ^{A, a, c}	5,24 $\pm$ 4,38 ^{A, a}
	CPDT	20,13 $\pm$ 6,58 ^{B, b, d}	13 $\pm$ 4,64 ^{B, a, c}	12,08 $\pm$ 6,85 ^{B, a, c}	8,43 $\pm$ 5,11 ^{B, a}
Sítios PS ≥ 6 mm (%)	DRAR	1,35 $\pm$ 3,56 ^{A, b}	0,69 $\pm$ 1,96 ^{A, a}	0,09 $\pm$ 0,27 ^{A, a}	0,55 $\pm$ 1,06 ^{A, a}
	DPDT	6,48 $\pm$ 9,11 ^{B, b}	4,92 $\pm$ 8,14 ^{B, a}	3,14 $\pm$ 6,54 ^{B, a}	4,18 $\pm$ 5,87 ^{B, a}
	CRAR	2,53 $\pm$ 3,07 ^{A, b}	0,89 $\pm$ 1,61 ^{A, a}	0,62 $\pm$ 1,75 ^{A, a}	0,79 $\pm$ 2,29 ^{A, a}
	CPDT	9,47 $\pm$ 10,75 ^{B, b}	5,72 $\pm$ 6,80 ^a	4,42 $\pm$ 5,33 ^{B, a}	3,74 $\pm$ 4,86 ^{B, a}
Nível Clínico de Inserção (mm)	DRAR	2,39 $\pm$ 2,90 ^b	2,04 $\pm$ 2,80 ^a	2,09 $\pm$ 2,47 ^a	2,13 $\pm$ 2,75 ^a
	DPDT	2,36 $\pm$ 1,13 ^b	2,14 $\pm$ 1,16 ^a	2,15 $\pm$ 1,23 ^a	2,2 $\pm$ 1,15 ^a
	CRAR	1,88 $\pm$ 1,09 ^b	1,72 $\pm$ 1,29 ^a	1,59 $\pm$ 1,14 ^a	1,49 $\pm$ 1,06 ^a
	CPDT	2,64 $\pm$ 0,87 ^b	2,14 $\pm$ 0,70 ^a	2,15 $\pm$ 0,72 ^a	2,08 $\pm$ 1,04 ^a
Sítios NCI 0mm (%)	DRAR	34,94 $\pm$ 21,74 ^b	45,58 $\pm$ 24,47 ^a	41,94 $\pm$ 27,60 ^a	44,29 $\pm$ 26,71 ^a
	DPDT	28,14 $\pm$ 14,26 ^b	36,44 $\pm$ 18,86 ^a	36,49 $\pm$ 19,48 ^a	35 $\pm$ 16,81 ^a
	CRAR	29,94 $\pm$ 15,97 ^b	43,4 $\pm$ 22,73 ^a	44,59 $\pm$ 22,33 ^a	45,45 $\pm$ 23,48 ^a
	CPDT	20,75 $\pm$ 7,65 ^b	32,33 $\pm$ 10,03 ^a	31,36 $\pm$ 12,40 ^a	36,82 $\pm$ 15,09 ^a

Continua...

...Continuação

Sítios NCI 1-2mm (%)	DRAR	35,87 ± 17,33^b	26,89 ± 13,74^a	27,04 ± 19,49^a	25,25 ± 16,97^a
	DPDT	34,21 ± 21,20 ^b	26,5 ± 15,27 ^a	28,2 ± 14,29 ^a	27,99 ± 14,59 ^a
	CRAR	39,32 ± 16,60 ^b	26,04 ± 8,72 ^a	26,11 ± 11,31 ^a	27,04 ± 11,73 ^a
	CPDT	36,48 ± 15,63 ^b	30,9 ± 16,12 ^a	34,06 ± 16,39 ^a	27,46 ± 9,74 ^a
Sítios NCI 3-4mm (%)	DRAR	7,56 ± 8,29^{A,a,b}	8,41 ± 8,45^{A,a}	9,07 ± 11,79^{A,a,b}	10,83 ± 14,05^{A,a,b}
	DPDT	16,44 ± 7,70 ^{B,a,b}	19,46 ± 10,09 ^{B,b}	15,26 ± 8,17 ^{B,b}	16,64 ± 9,00 ^{B,a,b}
	CRAR	16,48 ± 12,81 ^{A,a,b}	15,02 ± 13,24 ^{A,a}	17,74 ± 14,98 ^{A,a,b}	17,21 ± 14,53 ^{A,a,b}
	CPDT	19,04 ± 9,15 ^{B,a,b}	19,18 ± 8,54 ^{B,b}	16,12 ± 4,65 ^{B,b}	17,5 ± 8,26 ^{B,a,b}
Sítios NCI ≥5mm (%)	DRAR	21,63 ± 32,97^b	19,12 ± 31,79^b	21,96 ± 34,20^{a,b}	19,63 ± 32,66^a
	DPDT	21,21 ± 16,64 ^b	17,6 ± 14,70 ^a	20,06 ± 16,14 ^{a,b}	20,38 ± 15,65 ^a
	CRAR	14,25 ± 14,37 ^b	15,55 ± 15,94 ^a	11,56 ± 12,22 ^{a,b}	10,3 ± 11,26 ^a
	CPDT	23,73 ± 11,99 ^b	17,59 ± 10,64 ^a	18,47 ± 10,43 ^{a,b}	18,22 ± 13,46 ^a
Índice de sangramento a sondagem (%)	DRAR	45,99 ± 13,41^b	24,09 ± 9,22^a	30,59 ± 15,53^a	28,00 ± 13,68^a
	DPDT	42,00 ± 23,01 ^b	30,02 ± 16,87 ^a	24,92 ± 9,79 ^a	29,39 ± 12,16 ^a
	CRAR	45,13 ± 21,62 ^b	25,38 ± 27,71 ^a	16,36 ± 10,14 ^a	23,90 ± 16,53 ^a
	CPDT	50,55 ± 13,58 ^b	27,38 ± 8,92 ^a	28,35 ± 17,31 ^a	27,67 ± 15,16 ^a
Índice de Placa (%)	DRAR	88,75 ± 10,95^{B,b}	64,50 ± 25,11^{B,a}	49,87 ± 24,20^{B,a}	57,69 ± 29,30^{B,a}
	DPDT	79,88 ± 20,04 ^{B,b}	46,55 ± 18,39 ^{B,a}	47,52 ± 23,96 ^{B,a}	46,13 ± 21,02 ^{B,a}
	CRAR	76,16 ± 17,50 ^{A,b}	29,97 ± 15,46 ^{A,a}	27,56 ± 16,10 ^{A,a}	24,61 ± 13,30 ^{A,a}
	CPDT	70,57 ± 25,16 ^{A,b}	39,36 ± 14,59 ^{A,a}	38,37 ± 22,03 ^{A,a}	31,09 ± 13,60 ^{A,a}

PS= profundidade de sondagem; **NCI=** nível clínico de inserção; **DP=** Desvio-padrão. Letras minúsculas indicam diferença entre os tempos. Letras maiúsculas indicam diferença entre grupos. $p < 0,05$

A randomização dos grupos foi precisa na alocação dos pacientes quanto a terapia que seria submetido. Os grupos submetidos a RAR (DRAR e CRAR) eram semelhantes quanto ao número de bolsas rasas, médias e profundas no baseline. O mesmo é observado nos grupos sujeitos a RAR+aPDT (DPDT e CPDT).

Redução na PS é visível logo no 1º mês após a terapia e seus resultados se mantêm estáveis ao longo do tempo. Há diferença estatisticamente significativa, entre a avaliação final e inicial, na PS do grupo CPDT. Ao final dos 6 meses, o percentual de bolsas rasas aumentou para ambas as terapias, em detrimento da diminuição dos sítios com profundidade médias e profundas.

Gráficos de rosca foram usados para ilustrar a flutuação das medidas clínicas, PS e NCI, durante as avaliações em cada um dos grupos. Do centro para periferia estão as mensurações feitas no baseline, 1 mês, 3 e 6 meses, respectivamente.

Figura 4: Distribuição da profundidade de sondagem dos sítios do grupo de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 submetidos à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.

Figura 5: Distribuição do nível clínico de inserção dos sítios do grupo de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 submetidos à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.

Figura 6: Distribuição da profundidade de sondagem dos sítios do grupo de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 submetidos terapia fotodinâmica antimicrobiana adjunto à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.

Figura 7: Distribuição do nível clínico de inserção do grupo de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 submetidos terapia fotodinâmica antimicrobiana adjunto à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.

Figura 8: Distribuição da profundidade de sondagem dos sítios do grupo controle submetidos à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.

Figura 9: Distribuição do nível clínico de inserção dos sítios do grupo de controle submetidos à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.

Figura 10: Distribuição da profundidade de sondagem dos sítios do grupo controle submetidos terapia fotodinâmica antimicrobiana adjunto à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.

Figura 11: Distribuição do nível clínico de inserção do grupo controle submetidos terapia fotodinâmica antimicrobiana adjunto à raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal.

A dimensão da redução da PS e/ou ganho no NCI foi obtida para cada sítio avaliado, onde o minuendo é a medida da reavaliação (1, 3 ou 6 meses) e o subtraendo é a medida no *baseline*. A diferença obtida por essa subtração, se em resultados negativos, indicam redução na PS/ganho no NCI. A diferença entre PS nos grupos está descrita na tabela 4 e a da NCI, na tabela 5. Todos os grupos apresentaram algum nível de melhora clínica. O grupo CPDT teve a maior diferença estatisticamente significativa na redução da PS comparado entre grupos ao final do ensaio clínico.

Tabela 4: Resultado das terapias, por sítio, na profundidade de sondagem.

GRUPO		TEMPO 1-0	TEMPO 3-0	TEMPO 6-0
	n (sítios)	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
DRAR	1122	-0,33 ± 0,82 ^{a,b,c}	-0,25 ± 0,81 ^g	-0,36 ± 0,85 ^{a,b,c}
DPDT	1524	-0,32 ± 0,94 ^{a,c,g}	-0,38 ± 0,97 ^{a,b,e,f}	-0,25 ± 0,99 ^{c,g}
CRAR	1409	-0,36 ± 0,73 ^{a,c,f,g}	-0,45 ± 0,81 ^{b,d,e}	-0,41 ± 0,86 ^{a,b,d,e,f}
CPDT	1386	-0,48 ± 1,06 ^{d,e,f}	-0,51 ± 1,18 ^d	-0,66 ± 1,17^h
TOTAL	5441	-0,38 ± 0,90	-0,41 ± 0,96	-0,42 ± 0,99

DP= desvio-padrão. Letras diferentes indicam diferença entre tempos e grupos. Número negativo significa redução na profundidade de sondagem. $p < 0,05$

Tabela 5: Resultado das terapias, por sítio, no nível clínico de inserção.

GRUPO		TEMPO 1-0	TEMPO 3-0	TEMPO 6-0
	n (sítios)	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
DRAR	1122	-0,31 ± 1,37 ^{a,b,d,e}	-0,12 ± 1,36 ^c	-0,22 ± 1,35 ^{a,b,c,e}
DPDT	1524	-0,23 ± 1,66 ^{a,b,c,e}	-0,21 ± 1,62 ^{a,b,c}	-0,17 ± 1,70 ^{a,b,c}
CRAR	1409	-0,2 ± 1,12 ^{b,c}	-0,34 ± 1,17 ^{a,d,e}	-0,4 ± 1,16 ^{d,e,f}
CPDT	1386	-0,48 ± 1,58 ^{d,f}	-0,48 ± 1,71 ^{d,f}	-0,58 ± 1,69 ^f
TOTAL	5441	-0,31 ± 1,46	-0,29 ± 1,50	-0,34 ± 1,51

DP= desvio-padrão. Letras diferentes indicam diferença tempos e grupos. Número negativo significa redução no nível clínico de inserção. $p < 0,05$

O ISS e IP reduziram em todas as terapias e grupos testados sem que houvesse diferenças significantes. O destaque deve ser dado ao grupo diabético que apresentou piores níveis de IP, comparado ao grupo controle, durante todo o estudo.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o volume e pH salivar entre grupos e entre as reavaliações. A capacidade tamponante variou entre média a alta entre os grupos e entre os tempos, mas os quatro grupos estavam com a capacidade considerada alta ao final dos 6 meses.

Foram encontradas correlações entre os instrumentos de QdVRSO e a saúde periodontal. No baseline, OHIP-14 obteve correlação negativa para a quantidade de bolsas rasas ($r=-0,4841$) e para quantidade de sítios com NCI= $0(-0,3755)$. A interpretação de correlações negativas significa que são inversamente variáveis, onde quanto menos sítios saudáveis, maior era influência negativa na QdVRSO. Já o GOHAI apresentou correlação positiva para estes mesmos parâmetros, $r=0,4795$ nas bolsas medindo de 1-3mm e $r=0,3569$ para sítios com NCI de zero. Ou seja, a autopercepção da QdVRSO aumenta de acordo com a presença de mais sítios saudáveis.

As pontuações obtidas no OHIP-14 e GOHAI não apresentaram qualquer diferença estatística na comparação entre terapias (RAR X aPDT) ou saúde sistêmica (Diabéticos x não diabéticos). No entanto, o OHIP-14 apresentou diferença estatisticamente significativa entre os tempos, com o escore inicial reduzindo no 3º mês e mantido até o 6º. DRAR, DPDT, CRAR e CPDT apresentaram melhora na sua QdVRSO após a terapia periodontal.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A duração e severidade da hiperglicemia são vistas como os principais fatores de risco para o desenvolvimento de complicações crônicas do diabetes (BROWNLEE, 2005). A relação da DP com DM é bem estabelecida e incontestável. O presente estudo buscou avaliar os efeitos da intervenção periodontal associada ao uso da aPDT em parâmetros clínicos, salivares, sistêmicos e na QdVRSO de pacientes com DM1 através de comparação a indivíduos não-diabéticos.

Bem como no DM2, a doença periodontal é mais prevalente e severa em pacientes com DM1, principalmente quando o fator pobre controle metabólico é ligado às causas microbiológicas da DP (SAKALAUSKIENE et al., 2014). A DM1 aumenta a suscetibilidade de perda dentárias (SADEGHI et al., 2017). Na comparação dos parâmetros clínicos iniciais, PS, NCI e ISS foram iguais para todos os grupos. Apenas o IP mostrou diferença estatisticamente significativa na comparação entre pacientes diabéticos e normoglicêmicos, com resultados piores no índice para os grupos DRAR e DPDT. Roy e cols. também observaram que pacientes com o tipo 1 apresentam maior acúmulo de biofilme e inflamação do que indivíduos sem diabetes (ROY et al., 2019)

Em pacientes jovens com DM1 é comum encontrar sintomas de gengivite (CARNEIRO et al., 2015, NOVOTNA et al., 2015). Embora não tenha sido detectada diferença entre os grupos com e sem comprometimento sistêmico, o sangramento gengival era uma das queixas principais de nossos pacientes, independentemente da idade e nível da HbA1c.

Corroborando a via dupla entre DM e DP, há de se conjecturar que terapias periodontais tenham impacto no controle metabólicos dos pacientes que sofrem com hiperglicemia crônica.

O status de um bom controle metabólico é conferido aos pacientes que apresentam a $HbA1c \leq 7\%$, enquanto que um controle metabólico pobre é definido por $HbA1c > 7\%$ (MEALEY; OATES, 2006). Em uma revisão sistemática, os autores não encontraram evidências fortes suficientes para concluir que o tratamento periodontal

é eficaz no controle metabólico no DM (SIMPSON et al., 2015). Resultados semelhantes são encontrados para especificamente o DM1 (SANZ et al., 2018)

Os dados acerca da glicemia capilar e hemoglobina glicada (HbA1c) tinham como finalidade verificar as possíveis mudanças no controle glicêmico dos pacientes. A coleta e análise laboratorial feita exclusivamente para este estudo envolveria muitos aspectos éticos e logísticos que tornaram inviável sua realização, por isso era solicitado ao paciente que trouxesse seus resultados de exames requisitados pelo seu Endocrinologista, para registro de resultados em seu prontuário. No entanto, quase 80% da amostra de pacientes diabéticos realizam seu acompanhamento endocrinológico pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e, devido a morosidade do sistema na marcação de suas consultas e exames, não conseguem realizar seu acompanhamento metabólico trimestralmente (tempo de vida útil de um eritrócito), por vezes conseguindo realizar apenas anualmente. Ainda assim, apenas um paciente apresentou os resultados da HbA1c para os tempos 0, 3 e 6 meses e este apresentou bom controle metabólico no início desse estudo. Houve redução nos percentuais de HbA1c em ambos os grupos de DM1, mas devido aos elementos citados, sugerimos cautela na interpretação desses dados.

Embora estudos apontem 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), o mesmo não foi encontrado no presente estudo. Mesmo após a terapia periodontal, não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos grupos.

Ambas formas testadas de terapia mostraram resultados positivos nos parâmetros clínicos, com redução na média da PS e aumento do NCI em todos os grupos. Uma forma de tornar mais tangível esses dados são com a classificação dos sítios, individualmente, uma vez que valores médios tendem a diluir os valores reais. Além disso, o número da amostra aumenta para mais de mil, o que permite uma análise estatística mais fiel e precisa, por testes paramétricos. As bolsas foram classificadas em rasas, médias ou profundas de acordo com a PS. A perda de inserção também foi escalonada em 4 categorias através dos valores de NCI.

Não houve necessariamente diferença de respostas entre os grupos no quesito presença ou ausência de DM1. As diferenças estatisticamente significantes aparecem quando comparamos o uso ou não da aPDT como terapia adjuvante. No primeiro mês após a terapia periodontal, os quatro grupos parecem responder igualmente. A partir do 3º mês, a redução na PS é maior nos grupos controle e DPDT com melhor resultado comparado ao DRAR. Ao final do período de acompanhamento, DRAR, DPDT e CRAR têm sua melhora clínica estável. Em contrapartida, CPDT ostenta uma promissora redução de PS, com diferença estatisticamente significativa tanto entre grupos como entre os tempos, sugerindo não só a manutenção dos resultados como progressiva melhora.

Há um estudo em bolsas residuais tratadas com aPDT em sessões múltiplas que teve um resultado bem semelhante ao nosso, com redução da PS em 0,67mm. Os resultados mais evidentes foram documentados aos 6 meses, incluindo redução da PS, ganho de NCI e redução no ISS (LULIC et al., 2009). Além de ganhos clínicos, Petelin e cols. observaram benefícios microbiológicos após 6 meses de aplicação de três sessões de raspagem ultrassônica e aPDT, com redução de *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* em 3 meses, seguida da redução de adicional de Aa e *P. gingivalis* aos 6 meses (PETELIN et al., 2015).

Até a presente data, os estudos que confrontaram o uso de terapia periodontal adjuvante a RAR em pacientes com diabetes são exclusivamente em sujeitos tipo 2. O emprego da aPDT ainda é discutível em pacientes com DM devido a evidências limitadas sobre sua eficácia nos resultados clínicos, microbiológicos e imunológicos em comparação com a RAR isolada (AL-HAMOUDI, 2017).

Embora a literatura ainda não confirme os efeitos superiores do uso da RAR+aPDT, a aPDT parece demonstrar reduções na contagem de *P. gingivalis*, sangramento a sondagem, vermelhidão e inflamação em vários sítios (PERON et al., 2019). Sendo a gengivite um precursor da periodontite (MEYLE; CHAPPLE, 2015), só esses benefícios já fariam da aPDT peça chave na modificação do transcurso da doença periodontal, principalmente para pacientes que sabidamente possuem maior prevalência nessa manifestação clínica.

A repercussão da DP na qualidade de vida aponta que esta está associada a um impacto negativo no QdVRSO, com a severidade da periodontite diretamente relacionada ao agravo na QdVRSO, devido comprometimentos funcionais e estéticos (FERREIRA et al., 2017). Resultados semelhantes foram encontrados em nosso estudo através da correlação com parâmetros clínicos no *baseline*.

Instrumentos que medem a QdVRSO estão em voga com o objetivo de avaliar o impacto dos tratamentos odontológicos na qualidade de vida do indivíduo. Os questionários GOHAI e OHIP-14 foram utilizados para verificar se o tratamento periodontal provocaria mudanças no QdVRSO, de acordo com o tipo de terapia e estado glicêmico do paciente. Para esta função, o GOHAI parece não ter tido a mesma sensibilidade do OHIP-14 em nossos pacientes. Apenas o questionário OHIP-14 detectou melhora na QdVRSO, independente da terapia usada. Conclusão similar foi vista no estudo que comparava os dois instrumentos, com os autores atribuindo esta discordância a fatores culturais e padrões de vida dos indivíduos e suas atitudes em relação à qualidade de vida. Eles apontam ainda que o OHIP-14 possui maior capacidade de análise discriminante que pode ser atribuída ao conteúdo e às diferentes dimensões dos dois questionários (NIKBIN et al., 2014)

Não há trabalhos que avaliaram o impacto da aPDT na QdVRSO. Há uma pesquisa com resultados voltados ao paciente que fizeram uso da aPDT comparados a indivíduos que receberam somente RAR, mas as variáveis analisadas foram a percepção dos pacientes em termos de alterações nas gengivas com sangramento, dor nas gengivas ao mastigar, mau hálito e gengivas sensíveis, juntamente com a dor durante o procedimento e a aceitação do paciente. Só houve diferença estatisticamente significativa na redução no sangramento gengival, halitose e dor ao mastigar após o tratamento. (BETSY et al., 2016)

Ainda que de maneira informal, pacientes dos grupos DPDT e CPDT também relataram diminuição no sangramento, vermelhidão e dor nas gengivas desde o intervalo entre primeira e segunda sessão da aPDT. Além disso, a aceitação, colaboração e motivação dos pacientes pareceu ser maior nos indivíduos que receberam a terapia adjuvante, posto que 4 pacientes que receberam somente RAR pararam de vir às visitas de acompanhamento em alguma fase do ensaio, sem uma justificativa expressa.

Entre outras implicações clínicas, está o manchamento de mucosas, dentes, próteses e restaurações pelo corante, principalmente na concentração usada neste estudo, como efeito adverso transitório da aPDT. O paciente era instruído antes do início da sessão sobre os possíveis efeitos e, mesmo após esforços de remover os excessos de pigmento de suas mucosas e/ou até com realização de acabamento e polimento de restaurações, o mesmo deixava o consultório ainda com vestígios de corante na cavidade oral. Segundo pacientes, o manchamento podia levar de 2 a 4 horas para ser totalmente eliminado. Diferente do que se possa imaginar, este fato não foi, de forma alguma, uma objeção dos pacientes quanto às aplicações de aPDT.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Após feita todas as análises sobre os efeitos clínicos, salivares, sistêmicos e na qualidade de vida após uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana em pacientes com DM1, podemos concluir que:

- Não há diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros clínicos entre pacientes com e sem DM1 nesta faixa etária.
 - Pacientes com DM1 apresentam maior acúmulo de biofilme e a aPDT não pareceu reduzir isto.
 - A aPDT não demonstrou benefícios clínicos adicionais para os pacientes com DM1 comparado aos que receberam somente RAR.
 - Embora a aPDT no grupo DPDT tenha apresentado promissores nos primeiros 3 meses, os resultados não foram mantidos até os 6 meses. Sugerindo que o tempo de re-chamada para esses pacientes deve ser menor.
 - Pacientes sem alterações sistêmicas e que seguiram o protocolo de RAR + aPDT tiveram resultados clínicos superiores, mesmo após 6 meses. Estudos com maior tempo de acompanhamento devem ser realizados a fim de verificar se o efeito se torna estável ou segue progredindo.
 - pH salivar e capacidade tamponante não são alterados por doença sistêmica nem por terapias periodontais.
 - Ambas terapias parecem ter reduzido níveis de HbA1c, mas devido ausência deste dado para maioria dos pacientes, esses resultados possuem baixa evidência.
 - OHIP-14 e GOHAI detectam o impacto da doença periodontal na QdVRSO, mas somente OHIP-14 é capaz de identificar alterações após terapia periodontal.
-
-

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

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

Akram Z, Abduljabbar T, Sauro S, Daoood U. Effect of photodynamic therapy and laser alone as adjunct to scaling and root planing on gingival crevicular fluid inflammatory proteins in periodontal disease: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016 Dec;16:142-153.

Akram Z. How effective is adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in treating deep periodontal pockets in periodontal disease? A systematic review. *J Investig Clin Dent*. 2018 Nov;9(4):e12345

Al-Hamoudi N. Is antimicrobial photodynamic therapy an effective treatment for chronic periodontitis in diabetes mellitus and cigarette smokers: a systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017 Sep;19:375-382.

Al-Zahrani MS, Bamshmous SO, Alhassani AA, Al-Sherbini MM. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes. *J Periodontol*. 2009 Oct;80(10):1568-73.

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

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 1):S4-S41.

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

Atchison KA, Dolan TA. Development of the Geriatric Oral Health Assessment Index. *J Dent Educ* 1990;54(11):680-6

Azaripour A, Dittrich S, Van Noorden CJF, Willershausen B. Efficacy of photodynamic therapy as adjunct treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2018 Feb;33(2):407-423

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.

Betsy J, Prasanth CS, Baiju KV, Presanthila J, Subhash N. Patients' perceptions of antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016 Jun;14:84-90

Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54:1615–1625

Busato IM, Ignácio SA, Brancher JA, Moysés ST, Azevedo-Alanis LR. Impact of clinical status and salivary conditions on xerostomia and oral health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2012 Feb;40(1):62-9

Carneiro VL, Fraiz FC, Ferreira FM, Pintarelli TP, Oliveira AC, Boguszewski MC. The influence of glycemic control on the oral health of children and adolescents with diabete mellitus type 1. *Arch Endocrinol Metabol* 2015;59:535e40

Chambrone L, Wang HL, Romanos GE. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol*. 2018 Jul;89(7):783-803.

Cortelli SC, Costa FO, Gargioni-Filho A, Aquino DR, Cota LOM, Scherma AP et al. Impact of gingivitis treatment for diabetic patients on quality of life related to periodontal objective parameters: A randomized controlled clinical trial. *Arch Oral Biol*. 2018 Feb;86:80-86

da Cruz Andrade PV, Euzebio Alves VT, de Carvalho VF, De Franco Rodrigues M, Pannuti CM, Holzhausen M et al. Photodynamic therapy decrease immune-inflammatory mediators levels during periodontal maintenance. *Lasers Med Sci*. 2017 Jan;32(1):9-17

Duda-Sobczak A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wyganowska-Swiatkowska M. Type 1 Diabetes and Periodontal Health. *Clin Ther*. 2018 Jun;40(6):823-827

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

Evangelista EE, França CM, Veni P, de Oliveira Silva T, Gonçalves RM, de Carvalho VF et al. Antimicrobial photodynamic therapy combined with periodontal treatment for metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 May 27;16:229.

Ferreira MC, Dias-Pereira AC, Branco-de-Almeida LS, Martins CC, Paiva SM. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. *J Periodont Res* 2017; 52: 651–665

Glick M, Meyer DM. Defining oral health: a prerequisite for any health policy. *J Am Dent Assoc*. 2014 Jun;145(6):519-20.

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

Iughetti L, Marino R, Bertolani MF, Bernasconi S. Oral health in children and adolescents with IDDM—a review. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 1999;12:603e10

Izuora KE, Ezeanolue EE, Neubauer MF, Gewelber CL, Allenback GL, Shan G et al. Changes in Inflammatory and Bone Turnover Markers After Periodontal Disease Treatment in Patients With Diabetes. *Am J Med Sci*. 2016 Jun;351(6):589-94.

Joseph B, Janam P, Narayanan S, Anil S. Is Antimicrobial Photodynamic Therapy Effective as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Patients with Chronic Periodontitis? A Systematic Review. *Biomolecules*. 2017 Nov 24;7(4). pii: E79

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.

Kellesarian SV, Malignaggi VR, Majoka HA, Al-Kheraif AA, Kellesarian TV, Romanos GE et al. Effect of laser-assisted scaling and root planing on the expression of pro-inflammatory cytokines in the gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017 Jun;18:63-77

Kieffer JM, Verrips E, Hoogstraten J. Model specification in oral health-related quality of life research. *Eur J Oral Sci* 2009; 117: 481–484.

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

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

Locker D, Allen PF. Developing short-form measures of oral health-related quality of life. *J Public Health Dent*. 2002 Winter;62(1):13-20.

Locker D, Matear D, Stephens M, Lawrence H, Payne B. Comparison of the GOHAI and OHIP-14 as measures of the oral health-related quality of life of the elderly. *Community Dent Oral Epidemiol* 2001; 29: 373–81

Locker D. Measuring oral health: a conceptual framework. *Community Dent Health*. 1988 Mar;5(1):3-18.

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

Lulic M, Leiggener Görög I, Salvi GE, Ramseier CA, Mattheos N, Lang NP. One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof-of-principle randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2009 Aug;36(8):661-6.

Macedo GO, Novaes AB Jr, Souza SL, Taba M Jr, Palioto DB, Grisi MF. Additional effects of aPDT on nonsurgical periodontal treatment with doxycycline in type II diabetes: a randomized, controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2014 May;29(3):881-6.

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. *Compend Contin Educ Dent*. 1998 Jan;19(1):41-4, 46-8, 50 passim; quiz 60.

Mendez M, Melchior Angst PD, Stadler AF, Oppermann RV, Gomes S. Impacts of supragingival and subgingival periodontal treatments on oral health-related quality of life. *Int J Dent Hyg*. 2017 May;15(2):135-141

Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2015 Oct;69(1):7-17

Mizuno H, Ekuni D, Maruyama T, Kataoka K, Yoneda T, Fukuhara D et al., The effects of non-surgical periodontal treatment on glycemic control, oxidative stress balance and quality of life in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2017 Nov 16;12(11):e0188171.

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.

Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S17-S27

Negrato CA, Dias JP, Teixeira MF, Dias A, Salgado MH, Lauris JR et al. Temporal trends in incidence of Type 1 diabetes between 1986 and 2006 in Brazil. *J Endocrinol Invest*. 2010 Jun;33(6):373-7.

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

Nikbin A, Bayani M, Jenabian N, Khafri S, Motalebnejad M. Oral health-related quality of life in diabetic patients: comparison of the Persian version of Geriatric Oral Health Assessment Index and Oral Health Impact Profile: A descriptive-analytic study. *J Diabetes Metab Disord*. 2014 Feb 4;13(1):32

Novotna M, Podzimek S, Broukal Z, Lencova E, Duskova J. Periodontal diseases and dental caries in children with type1 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:379626.

Öhrn K, Jönsson B. A comparison of two questionnaires measuring oral health-related quality of life before and after dental hygiene treatment in patients with periodontal disease. *Int J Dent Hygiene* 10, 2012; 9–14

Oliveira BH, Nadanovsky P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile-short form. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2005 Aug;33(4):307-14

Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 1997: 14: 9–11.).

Peron D, Bergamo A, Prates R, Vieira SS, de Tarso Camillo de Carvalho P, Serra A. Photodynamic antimicrobial chemotherapy has an overt killing effect on periodontal pathogens? A systematic review of experimental studies *Lasers Med Sci*. 2019 Oct;34(8):1527-1534.

Petelin M, Perkič K, Seme K, Gašpirc B. Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis. *Lasers Med Sci*. 2015 Aug;30(6):1647-56.

Pinto VG. *Saúde Bucal Coletiva*. 4th ed. São Paulo: Santos Livraria; 2000. 541 p

Pranckeviciene A, Siudikiene J, Ostrauskas R, Machiulskiene V. Severity of 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

Ramos UD, Ayub LG, Reino DM, Grisi MFM, Taba M Jr, Souza SLS et al. Antimicrobial photodynamic therapy as an alternative to systemic antibiotics: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, clinical study on type 2 diabetics. *J Clin Periodontol* 2016; 43: 147–155.

Roy M, Gastaldi G, Courvoisier DS, Mombelli A, Giannopoulou C. Periodontal health in a cohort of subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Dent Res*. 2019;5:243–249.

Sadeghi R, Taleghani F, Farhadi S. Oral health related quality of life in diabetic patients. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2014 Fall;8(4):230-4

Sadeghi R, Taleghani F, Mohammadi S, Zohri Z. The Effect of diabetes mellitus type I on periodontal and dental status. *J Clin Diagn Res* 2017;11. ZC14eZC7.

Sakalauskiene J, Kubilius R, Gleiznys A, Vitkauskiene A, Ivanauskiene E, Šaferis V. Relationship of clinical and microbiological variables in patients with type 1 diabetes mellitus and periodontitis. *Med Sci Monit*. 2014 Oct 8;20:1871-7.).

Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the

International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. J Clin Periodontol. 2018 Feb;45(2):138-149.

Schroeder HE, Listgarten MA. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. Periodontol 2000, 1997;13:91-120.

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

Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD004714.

Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. Community Dent Health. 1994 Mar;11(1):3-11.

Soukos NS, Goodson JM. Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. Periodontol 2000. 2011;55(1):143-66.

Souza E, Medeiros AC, Gurgel BC, Sarmento C. Antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. Lasers Med Sci. 2016 Jan;31(1):187-96.

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.

Takasaki AA, Aoki A, Mizutani K, Schwarz F, Sculean A, Wang CY et al. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. Periodontol 2000. 2009;51:109-40.

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

Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Periodontol. 2018 Jun;89 Suppl 1:S159-S172

Valle LA, Lopes MMR, Zangrando MSR, Sant'Ana ACP, Greggi SLA, de Rezende MLR et al. Blue photosensitizers for aPDT eliminate *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in the absence of light: An in vitro study. J Photochem Photobiol B. 2019 May;194:56-60.

Wainwright M. The development of phenothiazinium photosensitisers. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2005 Dec;2(4):263-72

Wilson M, Dobson J, Sarkar S. Sensitization of periodontopathogenic bacteria to killing by light from a low-power laser. *Oral Microbiol Immunol.* 1993 Jun;8(3):182-7.

World Health Organization. Constitution of WHO: Principles. <http://www.who.int/about/mission/en>. Acessado em 03 de outubro de 2019.

Xue D, Zhao Y. Clinical effectiveness of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy for residual pockets during supportive periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017 Mar;17:127-133

Zmora N, Bashirdes S, Levy M, Elinav E. The role of the immune system in metabolic health and disease. *Cell Metab.* 2017;25:506–521.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo A

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"><div>USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU DA USP</div><div> </div></div>												
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP												
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA												
Título da Pesquisa: Efeito adjuvante da terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento periodontal e condição salivar de pacientes com diabetes mellitus tipo 1												
Pesquisador: Paula de Oliveira Cunha												
Área Temática:												
Versão: 1												
CAAE: 65048317.5.0000.5417												
Instituição Proponente: Universidade de São Paulo												
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio												
DADOS DO PARECER												
Número do Parecer: 1.959.932												
 Apresentação do Projeto:												
Informa a pesquisadora que a doença periodontal (DP) é reconhecida como a sexta complicação mais frequente do diabetes mellitus (DM). 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. Além disso, a relação DM e DP acontece de forma bidirecional, onde a DP é capaz de prejudicar o controle metabólico e alterar a resistência à glicose, portanto, haveria uma hipótese que o tratamento para DP auxiliaria no controle dos níveis glicêmicos destes pacientes. O objetivo deste trabalho é avaliar o efeito da terapia periodontal associada a terapia fotodinâmica antimicrobiana e suas correlações com controle glicêmico, condições salivares e presença de citocinas inflamatórias no fluido gengival de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1, comparando a grupos de pacientes sem diabetes, após acompanhamento de 3 e 6 meses. Serão formados 4 grupos - Drar e Dpt (pacientes com diabetes); Rar e Pdt (pacientes sem diabetes) para terem os parâmetros salivares (ph, capacidade tampão e glicose salivar), parâmetros periodontais (profundidade de sondagem, nível clínico de inserção, índice de placa, índice de sangramento), quantificação de citocinas inflamatórias (biológicos IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, TNF-, osteocalcina e OPG/RANKL) e glicemia capilar avaliados nos períodos pré-tratamento periodontal (com e sem												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td colspan="3">Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9</td></tr><tr><td>Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA</td><td>CEP: 17.012-901</td><td></td></tr><tr><td>UF: SP</td><td>Município: BAURU</td><td></td></tr><tr><td>Telefone: (14)3235-8356</td><td>Fax: (14)3235-8356</td><td>E-mail: cep@fob.usp.br</td></tr></table>	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
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										
Página 01 de 04												

**USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU DA
USP** **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Efeito adjuvante da terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento periodontal e condição salivar de pacientes com diabetes mellitus tipo 1

Pesquisador: Paula de Oliveira Cunha

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65048317.5.0000.5417

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.959.932

Apresentação do Projeto:

Informa a pesquisadora que a doença periodontal (DP) é reconhecida como a sexta complicação mais frequente do diabetes mellitus (DM). 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. Além disso, a relação DM e DP acontece de forma bidirecional, onde a DP é capaz de prejudicar o controle metabólico e alterar a resistência à glicose, portanto, haveria uma hipótese que o tratamento para DP auxiliaria no controle dos níveis glicêmicos destes pacientes. O objetivo deste trabalho é avaliar o efeito da terapia periodontal associada a terapia fotodinâmica antimicrobiana e suas correlações com controle glicêmico, condições salivares e presença de citocinas inflamatórias no fluido gengival de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1, comparando a grupos de pacientes sem diabetes, após acompanhamento de 3 e 6 meses. Serão formados 4 grupos - Drar e Dpt (pacientes com diabetes); Rar e Pdt (pacientes sem diabetes) para terem os parâmetros salivares (ph, capacidade tampão e glicose salivar), parâmetros periodontais (profundidade de sondagem, nível clínico de inserção, índice de placa, índice de sangramento), quantificação de citocinas inflamatórias (biológicos IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, TNF-, osteocalcina e OPG/RANKL) e glicemia capilar avaliados nos períodos pré-tratamento periodontal (com e sem

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

**USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU DA
USP**

Continuação do Parecer: 1.959.932

Considerações Finais a critério do CEP:

Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião ordinária do CEP de 18.03.2017, com base nas normas éticas da 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 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, se pertinentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_828343.pdf	15/02/2017 23:13:44		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDocCEP.pdf	15/02/2017 23:08:07	Paula de Oliveira Cunha	Aceito
Outros	Questionario_qualidadesaude.pdf	15/02/2017 22:19:12	Paula de Oliveira Cunha	Aceito
Outros	cartaaquiescencia.pdf	15/02/2017 21:49:14	Paula de Oliveira Cunha	Aceito
Outros	questionariotecpeq.pdf	15/02/2017 21:48:46	Paula de Oliveira Cunha	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodecomp.pdf	15/02/2017 21:47:10	Paula de Oliveira Cunha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEDoc_Paula.pdf	15/02/2017 21:43:31	Paula de Oliveira Cunha	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinda.pdf	15/02/2017 21:39:33	Paula de Oliveira Cunha	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU DA
USP

Continuação do Parecer: 1.959.932

BAURU, 10 de Março de 2017

Assinado por:
Ana Lúcia Pompéia Fraga de Almeida
(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

Página 04 de 04

Anexo B

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov PRS **DRAFT Receipt (Working Version)**
Last Update: 10/02/2019 14:05

ClinicalTrials.gov ID: NCT03102892

Study Identification

Unique Protocol ID: BauruSchoolDentistryPDTDM1

Brief Title: Antimicrobial Photodynamic Therapy on Periodontal Treatment and Salivary Status of Type 1 Diabetes Mellitus Patients

Official Title: Adjuvant Effect of Antimicrobial Photodynamic Therapy on Periodontal Treatment and Salivary Status of Type 1 Diabetes Mellitus Patients

Secondary IDs:

Study Status

Record Verification: October 2019

Overall Status: Recruiting

Study Start: March 10, 2017 [Actual]

Primary Completion: October 10, 2020 [Anticipated]

Study Completion: November 10, 2021 [Anticipated]

Sponsor/Collaborators

Sponsor: University of Sao Paulo

Responsible Party: Principal Investigator

Investigator: Carla Andreotti Damante [odamante]

Official Title: Associate professor

Affiliation: University of Sao Paulo

Collaborators:

Oversight

U.S. FDA-regulated Drug: No

U.S. FDA-regulated Device: No

U.S. FDA IND/IDE: No

Human Subjects Review: Board Status: Approved

Approval Number: 65048317.5.0000.5417 1.959.932

Board Name: Bauru School of Dentistry Ethical Committee in Human Research

Board Affiliation: Bauru School of Dentistry

Phone: 5514 32358356

Email: cep@fob.usp.br

Address:

Alameda Octávio Pinheiro Brisolla 9-75
17012-901 Bauru - SP - Brazil

Data Monitoring: Yes

FDA Regulated Intervention: No

Study Description

Brief Summary: The aim of this study is to evaluate adjuvant effect of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment and salivary status of type 1 diabetes patients.

Detailed Description: 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 type 1 diabetes incidence in younger patients. Adjuvant treatments to scaling and root planing as antimicrobial photodynamic therapy show improved clinical outcomes. Thus, the aim of this randomized clinical trial is to evaluate adjuvant effect of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment and salivary status of type 1 diabetes patients.

Conditions

Conditions: Diabetes Mellitus, Type 1
Periodontal Diseases
Periodontal Pocket

Keywords:

Study Design

Study Type: Interventional

Primary Purpose: Treatment

Study Phase: N/A

Interventional Study Model: Parallel Assignment

Number of Arms: 2

Masking: Double (Participant, Outcomes Assessor)

Allocation: Randomized

Enrollment: 60 [Anticipated]

Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
Active Comparator: Scaling Root Planing Treatment by scaling and root planing. Repetition after 7 and 14 days.	Procedure/Surgery: Scaling root planing Treatment by scaling and root planing alone.
Experimental: Antimicrobial Photodynamic Therapy Scaling and root planing and Antimicrobial photodynamic therapy with red laser (658 nm, 0.1 Watts, 2229 J/cm ² , 10s per point) and methylene blue dye (10mg/ml). Repetition after 7 and 14 days.	Procedure/Surgery: Scaling root planing Treatment by scaling and root planing alone. Procedure/Surgery: Antimicrobial photodynamic therapy Treatment with methylene blue dye and red laser

Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

1. Periodontal disease (gingivitis and periodontitis) measured by a periodontal probe and classified according to severity. Severe periodontitis was defined by the presence of ≥ 2 interproximal sites in different teeth with clinical attachment level (CAL) ≥ 8 mm and ≥ 1 interproximal site with periodontal probing depth (PPD) ≥ 5 mm. Moderate periodontitis was defined by the presence of ≥ 2 interproximal sites in different teeth with CAL ≥ 4 mm or ≥ 2 interproximal sites in different teeth with PPD ≥ 5 mm. Mild periodontitis was defined as ≥ 2 interproximal sites in different teeth with ≥ 3 mm CAL and ≥ 2 interproximal sites in different teeth with ≥ 4 mm PPD or at least 1 site with PPD ≥ 5 mm (20,21). Gingivitis was determined as follows: Subjects were considered healthy if presented PPD ≤ 3 mm/Bleeding on probing (BOP) extent scores $< 10\%$ and with gingivitis if presented PPD ≤ 3 mm/ BOP extent scores $> 10\%$.

[Time Frame: 6 months]

2. Salivary glucose - collection of stimulated saliva in 10 minutes and measured with a colorimetric kit. Salivary glucose is measured by a colorimetric kit and the values are converted and presented as mg/dL. There are no reference value for this measurement. The analysis is done by means of correlation to blood glucose levels in mg/dL.

[Time Frame: 6 months]

Secondary Outcome Measure:

3. Salivary pH and buffering Capacity - collection of stimulated saliva in 10 minutes and measurement of acidity with a pHmeter. Normal Salivary pH = 6 to 7. Buffering capacity: ≥ 5.6 were considered as "high", ranging from 4.1 to 5.5 were labelled as "medium" and those ≤ 4 were defined as "low".

[Time Frame: 6 months]

4. Capillary glycemia measured by a glucometer. Normal glycemia: < 100 mg/dL.

[Time Frame: 6 months]

Eligibility

Minimum Age: 18 Years

Maximum Age: 65 Years

Sex: All

Gender Based: No

Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria: Inclusion Criteria:

- Diagnose of Type 1 diabetes mellitus
- Age between 18 to 65 years old
- Presence of at least one tooth for hemiarch
- Moderate and severe periodontal disease

Exclusion Criteria:

- Type 2 diabetes mellitus
- Total edentulism
- Smokers
- Pregnancy
- Systemic diseases as other endocrine diseases and blood diseases
- Use of drugs that alter periodontal tissue as phenytoin and cyclosporine

Contacts/Locations

Central Contact Person: Carla Damante, PhD
Telephone: 55 14 32358278
Email: cdamante@usp.br

Central Contact Backup:

Study Officials: NOTE : Study Official is required by the WHO and ICMJE.

Locations: **Brazil**
Bauru School of Dentistry
[Recruiting]
Bauru, Sao Paulo, Brazil, 17012-901
Contact: Carla Damante, PhD 55 14 32358278 cdamante@usp.br

IPDSharing

Plan to Share IPD: No

References

Citations: Al-Zahrani MS, Bamshmous SO, Alhassani AA, Al-Sherbini MM. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycoemic control of patients with diabetes. J Periodontol. 2009 Oct;80(10):1568-73. doi: 10.1902/jop.2009.090206. PubMed 19792844

Links:

Available IPD/Information:

Anexo C

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru
 Departamento de Prótese e Periodontia

Página 1 de 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

EFEITO ADJUVANTE DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA NO TRATAMENTO PERIODONTAL E CONDIÇÃO SALIVAR DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

Você está sendo convidado a participar da pesquisa acima intitulada sob responsabilidade da doutoranda Paula de Oliveira Cunha que tem como objetivo avaliar o efeito do tratamento periodontal convencional ou complementado pelo laser (terapia fotodinâmica antimicrobiana) sobre o controle do diabetes e condições salivares. Essa pesquisa é dividida em 3 fases e todos os atendimentos serão realizados na clínica de pós-graduação de Periodontia da FOB:

Fase 1: Você será submetido a uma consulta inicial onde serão feitos preenchimento de fichas, aplicação de um questionário sobre qualidade de vida relacionada à saúde oral, exame intra-oral, exame de glicemia capilar e coleta da saliva. O exame intra-oral é um exame de rotina em nossa faculdade e visa avaliar 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. O exame de glicemia capilar será realizado através de uma pequena perfuração da ponta de um dedo para coleta de uma gota de sangue em uma fita de papel sensível, que será introduzida no aparelho (glicosímetro) que fará a medição do nível de glicose no sangue naquele momento. Em seguida essa fita será descartada. Para os pacientes não diabéticos, em caso de encontrar alguma alteração da glicemia, estes serão encaminhados para um endocrinologista. Para a coleta da saliva, você 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. A saliva será utilizada para análises laboratoriais em sua totalidade e, no caso de sobra, será devidamente descartada.

Fase 2: Duas abordagens de tratamento serão testadas nessa pesquisa. A técnica utilizada em você será selecionada ao acaso (sorteio). Você poderá ser submetido apenas ao tratamento periodontal mecânico convencional, com uso de curetas para remoção do cálculo ou poderá fazer parte do grupo que irá associar a raspagem à terapia fotodinâmica antimicrobiana, que consiste no uso de um corante entre o dente e a gengiva, seguido de ativação por uma fonte de luz (laser). Será necessária sua disponibilidade de comparecer a três consultas com intervalos de 7 dias entre elas. No dia da primeira consulta para início do tratamento, será coletado o fluido gengival nos dentes que apresentarem pior condição periodontal. Esse exame do fluido serve para avaliar a quantidade de inflamação presente na gengiva antes e após tratamento. Serão selecionados apenas 4 dentes através da interpretação dos dados obtidos na consulta inicial. A coleta será realizada com a inserção de um cone de papel (muito macio) entre o dente e a gengiva por um período de 30 segundos e então armazenados em um pote para futuras análises laboratoriais. Ao final da pesquisa, todos os cones de papel contendo suas amostras serão descartados.

Fase 3: Esta é a fase de manutenção e controle dos procedimentos realizados na fase 2. Você será orientado a retornar à Faculdade para realização de novas consultas após completar 3 e 6 meses do término do tratamento. Durante essas consultas, serão realizadas novamente coletas de saliva, fluido gengival, glicemia capilar e exame periodontal, além do preenchimento do questionário sobre qualidade de vida relacionada à saúde oral. Novos procedimentos de raspagem com curetas e ultrassom podem ser realizados, de acordo com sua necessidade.

Rubrica Pesquisador Responsável

Rubrica Participante de Pesquisa

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Prótese e Periodontia

Página 2 de 3

As consultas terão horários determinados e os participantes são responsáveis pela vinda até a Faculdade, estando a pesquisadora prontamente a recebê-los no horário e local previamente estipulados. Não ocorrerá nenhuma despesa de sua parte para o desenvolvimento da pesquisa, portanto não haverá ressarcimento de custos. Caso haja algum dano eventual decorrente dos procedimentos da pesquisa, você poderá procurar seus direitos de indenização de danos. Você poderá se negar a participar ou abandonar a pesquisa a qualquer momento sem penalização ou prejuízo algum. O pesquisador se compromete a oferecer tratamento periodontal aos pacientes. Em caso de necessidade de tratamentos em outras especialidades da Odontologia (restaurações, canal, etc.), o paciente será encaminhado para tratamento nas outras clínicas, seguindo o protocolo de encaminhamento estabelecido pela faculdade para pacientes já em tratamento.

O risco inerente à coleta de todas suas amostras é insignificante, podendo apenas sentir desconforto durante o exame periodontal ou dor leve ao se perfurar o dedo para coletar a gota de sangue no exame de glicemia capilar. O risco em relação aos tratamentos propostos são aqueles comuns a qualquer tratamento odontológico, como pequeno sangramento durante raspagem, sensibilidade ou desconforto, que ocorreriam mesmo que não estivesse participando da pesquisa. Em caso de desconforto maior, esta será controlada por anestesia e/ou medicamentos para controle de dor. Os benefícios da participação na pesquisa serão obter tratamento e controle da saúde periodontal durante o tempo que participar da pesquisa, bem como instrução de como manter a saúde periodontal quando receber alta. Também, ajudar no esclarecimento da relação da doença periodontal e o diabetes. Os pacientes sorteados para o grupo somente raspagem não sofrerão nenhum prejuízo ao seu tratamento, uma vez que este é o tratamento convencional para doença periodontal. Em caso de superioridade significativa de resultados para o grupo que receberá terapia fotodinâmica antimicrobiana, todos os participantes serão assim tratados. Os resultados desta pesquisa poderão auxiliar em novos protocolos de atendimento odontológico para pacientes com diabetes. Não haverá armazenamento de material biológico. Em caso de sobra, este será imediatamente descartado após as análises laboratoriais.

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 responsável Paula de Oliveira Cunha pelo telefone 0XX14 - 3235-8366, como 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.

Rubrica Pesquisador Responsável

Rubrica Participante de Pesquisa

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73

e-mail: marcela@fob.usp.br – Fone/FAX (0xx14) 3235-8366

<http://www.fob.usp.br>

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru**

Departamento de Prótese e Periodontia

Página 3 de 3

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, declara e firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa proposta. Fica claro que o participante 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 (Cap. III, Art. 9º do Código de Ética Odontológica (Res. CFO-118/2012)). Por fim, como pesquisadora 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 igualmente válidas (uma via para o participante da pesquisa e outra para o pesquisador) que serão rubricadas em todas as suas páginas e assinadas ao seu término, conforme disposto pela Resolução CNS nº. 466 de 2012, itens IV.3.f e IV.5.d.

Bauru, SP, _____ de _____ de _____.

Pesquisadora responsável
Paula de Oliveira Cunha

Participante da Pesquisa

O Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, organizado e criado pela FOB-USP, em 29/06/98 (Portaria GD/0698/FOB), previsto no item VII da Resolução CNS nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (publicada no DOU de 13/06/2013), é um Colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Qualquer denúncia e/ou reclamação sobre sua participação na pesquisa poderá ser reportada a este CEP:

Horário e local de funcionamento:

Comitê de Ética em Pesquisa

Faculdade de Odontologia de Bauru-USP - Prédio da Pós-Graduação (bloco E - pavimento superior), de segunda à sexta-feira, no horário das 14hs às 17 horas, em dias úteis.

Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75

Vila Universitária – Bauru – SP – CEP 17012-901

Telefone/FAX (14)3235-8356

e-mail: cep@fob.usp.br

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73

e-mail: marcela@fob.usp.br – Fone/FAX (0xx14) 3235-8366

<http://www.fob.usp.br>

Anexo D

Nome do paciente: _____

Número do registro: _____ Data: _____ / _____ / _____

Momento: () Baseline () 3 meses () 6 meses

OHIP-14 ...por causa de seus dentes, gengiva, boca, próteses....

1- Você teve problemas para falar alguma palavra...

1	2	3	4	5
Não	Raramente	Às Vezes	Repetidamente	Sempre

2- Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado...

1	2	3	4	5
Não	Raramente	Às Vezes	Repetidamente	Sempre

3- Você sentiu dores fortes em sua boca e dentes...

1	2	3	4	5
Não	Raramente	Às Vezes	Repetidamente	Sempre

4- Você tem se sentido incomodado ao comer algum alimento...

1	2	3	4	5
Não	Raramente	Às Vezes	Repetidamente	Sempre

5- Você tem ficado pouco à vontade...

1	2	3	4	5
Não	Raramente	Às Vezes	repetidamente	Sempre

6- Você se sentiu estressado...

1	2	3	4	5
Não	Raramente	Às Vezes	Repetidamente	Sempre

7- Sua alimentação ficou prejudicada...

1	2	3	4	5
Não	Raramente	Às Vezes	Repetidamente	Sempre

8- Você teve que parar suas refeições...

1	2	3	4	5
Não	Raramente	Às Vezes	Repetidamente	Sempre

9- Você tem encontrado dificuldade em relaxar...

1	2	3	4	5
Não	Raramente	Às Vezes	Repetidamente	Sempre

10- Você já se sentiu um pouco envergonhado...

1	2	3	4	5
Não	Raramente	Às Vezes	Repetidamente	Sempre

11- Você tem estado irritado com outras pessoas...

1	2	3	4	5
Não	Raramente	Às Vezes	Repetidamente	Sempre

12- Você teve dificuldade para realizar suas atividades...

1	2	3	4	5
Não	Raramente	Às Vezes	Repetidamente	Sempre

13- Você já sentiu que a vida em geral ficou pior...

1	2	3	4	5
Não	Raramente	Às Vezes	Repetidamente	Sempre

14- Você tem estado sem poder fazer suas atividades diárias...

1	2	3	4	5
Não	Raramente	Às Vezes	Repetidamente	Sempre

Anexo E

GOHAI Auto percepção de sua saúde bucal (dentes, gengiva, boca)

1- Limitou o tipo ou quantidade de alimentos?

a) Sempre/frequentemente b) às vezes/algumas vezes c) nunca/raramente

2- Teve problema mordendo ou mastigando alimentos como carne sólida ou maçã?

a) Sempre/frequentemente b) às vezes/algumas vezes c) nunca/raramente

3- Foi capaz de engolir confortavelmente?

a) Sempre/frequentemente b) às vezes/algumas vezes c) nunca/raramente

4- Suas próteses (ou a falta delas) o impediram de falar da maneira como queria?

a) Sempre/frequentemente b) às vezes/algumas vezes c) nunca/raramente

5- Foi capaz de comer alimentos sem sentir desconforto?

a) Sempre/frequentemente b) às vezes/algumas vezes c) nunca/raramente

6- Limitou seus contatos com outras pessoas devido às condições de seu sorriso (dentes)?

a) Sempre/frequentemente b) às vezes/algumas vezes c) nunca/raramente

7- Sentiu-se satisfeito com o aspecto de seu sorriso?

a) Sempre/frequentemente b) às vezes/algumas vezes c) nunca/raramente

8- Usou medicamentos para aliviar dor ou desconforto relativo à boca?

a) Sempre/frequentemente b) às vezes/algumas vezes c) nunca/raramente

9- Preocupou-se com seu sorriso?

a) Sempre/frequentemente b) às vezes/algumas vezes c) nunca/raramente

10- Sentiu-se incomodado/abalado ou nervoso devido a problemas com seu sorriso?

a) Sempre/frequentemente b) às vezes/algumas vezes c) nunca/raramente

11- Sentiu desconforto ao alimentar-se em frente a outras pessoas por causa de sua boca ou dentes?

a) Sempre/frequentemente b) às vezes/algumas vezes c) nunca/raramente

12- Sentiu seus dentes ou gengivas sensíveis ao quente, frio ou doce?

a) Sempre/frequentemente b) às vezes/algumas vezes c) nunca/raramente