

Helhen Cristina da Luz Cardoso

Prevalência de manifestações endodônticas em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo II e sua associação com condições sistêmicas e parâmetros salivares: estudo transversal

Brasília
2021

Helhen Cristina da Luz Cardoso

Prevalência de manifestações endodônticas em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo II e sua associação com condições sistêmicas e parâmetros salivares: estudo transversal

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Orientadora: Prof. Dra. Loise Pedrosa Salles

Brasília
2021

Dedico este Trabalho de Conclusão de Curso à minha família, especialmente a meus pais e à minha irmã, as pessoas mais importantes da minha vida, que foram para mim, desde o primórdio, a base para minha existência física e emocional, e o motivo de toda a minha dedicação e empenho aos meus afazeres.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelas oportunidades que Ele me concedeu durante toda minha vida, especialmente pela oportunidade de cursar com saúde e felicidade o tão renomado curso de Odontologia da Universidade de Brasília. Além de me guiar e cuidar tão bem de mim em cada batalha diária.

Aos meus pais, Waldeir Cardoso da Abadia e Josefa Santana Lourenço Abadia, por me concederem à vida e me proporcionarem com muito esforço e trabalho o acesso à educação e à conclusão de meu curso, apesar de todos os desafios impostos pela vida. Agradeço, inclusive, por suportarem e me darem forças todos os dias para permanecermos a distância durante o árduo período da graduação.

À minha irmã Danúbia Cristina da Luz Cardoso, por todo o apoio emocional e presença contínua em minha vida, foi de suma importância ter você comigo. Obrigada por todo o companheirismo.

À minha irmã de coração Manuela Aguiar que me acolheu dentro de sua própria casa e de sua família durante todo esse período, e me ajudou a viver em uma nova fase de minha vida.

Às minhas amigas, Mônica Umpierre, Karen Ariely, Rayanne Lisboa, Danielly Guimarães e minha querida dupla Mayra Roquete, pela verdadeira amizade e por me proporcionarem a possibilidade de levar a vida universitária com maior leveza, trazendo à tona a união nos momentos de dificuldade e a risada sincera nos momentos de alegria.

Às minhas orientadoras, Loise Pedrosa Salles e Nailê Damé Teixeira por me apresentarem o caminho da pesquisa científica e me guiarem tão bem por ele. Além de depositarem em mim a confiança para a realização de nossos trabalhos.

Ao Carlos Alexandre, meu parceiro de pesquisa, pela paciência, reciprocidade e ensinamentos durante nossa pesquisa. E à Priscilla Fernandes pelo carinho e cuidado ao me ensinar as práticas laboratoriais e cuidar tão bem de nossas amostras.

E por fim, à Universidade de Brasília pela calorosa recepção e acolhimento como uma segunda casa e a todos meus professores que nesta instituição residem, pelo conhecimento e carinho transmitido a mim por todos estes anos.

EPÍGRAFE

“Apesar dos nossos defeitos, precisamos enxergar que somos pérolas únicas no teatro da vida e entender que não existem pessoas de sucesso ou pessoas fracassadas. O que existe são pessoas que lutam pelos seus objetivos ou desistem deles”.

Augusto Cury

RESUMO

Cardoso, Helhen. Prevalência de manifestações endodônticas em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo II e sua associação com condições sistêmicas e parâmetros salivares: estudo transversal. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Introdução: Portadores de diabetes mellitus (DM) são mais suscetíveis a deficiências na cura de feridas e de doenças que afetam a polpa dentária. O propósito do presente estudo transversal foi avaliar a prevalência de manifestações endodônticas em pacientes com DM tipo 2 e sua relação com condições sistêmicas e salivares. **Metodologia:** 60 pacientes, subdivididos em dois grupos: portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM) e controles (CT), pacientes sem diabetes mellitus, realizaram exames clínicos e radiográficos para avaliar a condição endodôntica. Foram realizados exames laboratoriais de hemograma, glicose e Hb1Ac, e salivares de pH, capacidade tampão, amilase e glicose, sendo os dois últimos pela otimização de dois kits nacionais. Análise estatística: ODDs ratio, ANOVA, Kruskal Wallis, correlação de Pearson e regressão linear multivariada; $p < 0,05$. **Resultados:** A razão de chances indicou maior prevalência de doenças endodônticas em DM (OR= 11,25; 95% IC: 2,1545 – 58,7438, $p = 0,0017$) e glicemia salivar acima de 0,35 mg/dL (OR=6,69697; 95% IC: 1,83285 – 25,8915; $p = 0,001$), valor de referência padrão estabelecido para classificar em alta ou baixa glicemia. Houve correlação positiva entre a glicemia salivar e a glicose sérica ($R = 0,4229$, $p = 0,00076$). A média de amilase salivar no subgrupo de diabéticos com doença periodontal foi significativamente maior comparados aos demais subgrupos (CT = 12.204,31 ($\pm 4.748,12$), DM = 11.674,84 ($\pm 4.580,52$), DMP =

15.997,44 (\pm 3.208,67); $p = 0,00439$). Na modelagem estatística, a glicose salivar foi significativamente associada a uma maior proporção de tratamentos de canal radicular (TCR) ($p = 0,003$) e de endodontia total, ou seja, quantidades absolutas de dentes tratados ou diagnosticados com alguma doença endodôntica ($p = 0,019$). A presença de doença periodontal alterou significativamente a modelagem. **Conclusão:** Há maior prevalência de doenças endodônticas e elevados valores de glicose e amilase salivar em DM. Os testes de glicose e amilase salivar adaptados podem ser métodos simples, confiáveis e promissores no controle glicêmico e na avaliação da saúde bucal.

ABSTRACT

CARDOSO, Helhen. Prevalence of endodontic manifestations in patients with type II Diabetes Mellitus and its association with systemic conditions and salivary parameters: cross-sectional study. 2021. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

Introduction: Patients with diabetes mellitus (DM) are more susceptible to deficiencies in healing wounds and diseases that affect the dental pulp. The purpose of the present cross-sectional study was to assess the prevalence of endodontic manifestations in patients with type 2 DM and its association with systemic and salivary conditions. **Methodology:** in a cross-sectional study, 60 patients, divided into two groups: patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and controls (CT), patients without diabetes mellitus, underwent clinical and radiographic examination to assess an endodontic condition. Laboratory tests of blood count, glucose, and Hb1Ac, and salivary tests of pH, buffer capacity, amylase, and glucose were performed, the last two being the optimization of two national kits. Statistical analysis: ODDs ratio, ANOVA, Kruskal Wallis, Pearson correlation, and multivariate linear regression; $p < 0.05$. **Results:** The odds ratio indicated a higher prevalence of endodontic diseases in DM (OR = 11.25, 95% CI: 2.1545 - 58.7438, $p = 0.0017$) and salivary blood glucose above 0.35 mg / dL (OR = 6.69697; 95% CI: 1.83285 - 25.8915; $p = 0.001$), standard reference value established to classify into high or low blood glucose. There was a positive correlation between salivary glucose and serum glucose ($R = 0.4229$, $p = 0.00076$). The mean salivary amylase in the diabetic subgroup with periodontal disease was higher compared to the other subgroups (CT = 12,204.31 (\pm 4,748.12), DM = 11,674.84 (\pm 4,580.52), DMP = 15,997.44 (\pm 3.208.67); $p = 0.00439$). In the modeling statistics, salivary glucose

was associated with a higher proportion of root canal treatment (TCR) ($p = 0.003$) and total endodontics, that is, absolute amounts of teeth treated or diagnosed with some endodontic disease ($p = 0.019$). The presence of periodontal disease altered the modeling.

Conclusion: There are a higher prevalence of endodontic diseases and high salivary glucose and amylase levels in DM. Adapted salivary glucose and amylase tests can be simple, determinant, and promising methods without glycemic control and oral health assessment.

SUMÁRIO

Artigo Científico	20
Folha de Título	22
Resumo	23
Abstract	25
Introdução	27
Metodologia.....	31
Resultados	38
Discussão.....	48
Conclusões.....	55
Agradecimentos	56
Referências	56
Anexos.....	61
Normas da Revista.....	65

ARTIGO CIENTÍFICO

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

CARDOSO, Helhen Cristina da Luz; ANDRADE, Carlos Alexandre Soares; NASCIMENTO, Priscilla Fernandes do; SALLES, Loise Pedrosa. Prevalência de manifestações endodônticas em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo II e sua associação com condições sistêmicas e parâmetros salivares: estudo transversal.

Apresentado sob as normas de publicação do Revista Journal of Applied Oral Sciences (JAOS)

FOLHA DE TÍTULO

Prevalência de manifestações endodônticas em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo II e sua associação com condições sistêmicas e parâmetros salivares: estudo transversal.

Prevalence of endodontic manifestations in patients with type II Diabetes Mellitus and its association with systemic conditions and salivary parameters: cross-sectional study.

Helhen Cristina da Luz Cardoso¹
Carlos Alexandre Soares Andrade²
Priscilla Fernandes do Nascimento³
Loise Pedrosa Salles⁴

¹ Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

² Mestre em Odontologia pelo Programa de pós-graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

³ Bióloga pela Universidade Católica de Brasília e servidora técnica do Laboratório de Biocompatibilidade de Materiais da Universidade de Brasília.

⁴ Professora Adjunta do Departamento de Odontologia da Universidade de Brasília.

Correspondência: Prof. Dr. Loise Pedrosa Salles
Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF
E-mail: loise@unb.com / Telefone: (61) 31071849

Resumo

Prevalência de manifestações endodônticas em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo II e sua associação com condições sistêmicas e parâmetros salivares: estudo transversal.

Resumo

Introdução: Portadores de diabetes mellitus (DM) são mais suscetíveis a deficiências na cura de feridas e de doenças que afetam a polpa dentária. O propósito do presente estudo transversal foi avaliar a prevalência de manifestações endodônticas em pacientes com DM tipo 2 e sua relação com condições sistêmicas e salivares. **Metodologia:** 60 pacientes, subdivididos em dois grupos: portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM) e controles (CT), pacientes sem diabetes mellitus, realizaram exames clínicos e radiográficos para avaliar a condição endodôntica. Foram realizados exames laboratoriais de hemograma, glicose e Hb1Ac, e salivares de pH, capacidade tampão, amilase e glicose, sendo os dois últimos pela otimização de dois kits nacionais. Análise estatística: ODDs ratio, ANOVA, Kruskal Wallis, correlação de Pearson e regressão linear multivariada; $p < 0,05$. **Resultados:** A razão de chances indicou maior prevalência de doenças endodônticas em DM (OR= 11,25; 95% IC: 2,1545 – 58,7438, $p = 0,0017$) e glicemia salivar acima de 0,35 mg/dL (OR=6,69697; 95% IC: 1,83285 – 25,8915; $p = 0,001$), valor de referência padrão estabelecido para classificar em alta ou baixa glicemia. Houve correlação positiva entre a glicemia salivar e a glicose sérica ($R = 0,4229$, $p = 0,00076$). A média de amilase salivar no subgrupo de diabéticos com doença periodontal foi significativamente maior comparados aos demais subgrupos (CT = 12.204,31 ($\pm 4.748,12$), DM = 11.674,84 ($\pm 4.580,52$), DMP = 15.997,44 ($\pm 3.208,67$); $p = 0,00439$). Na modelagem estatística, a glicose salivar foi significativamente associada a uma maior

proporção de tratamentos de canal radicular (TCR) ($p = 0,003$) e de endodontia total, ou seja, quantidades absolutas de dentes tratados ou diagnosticados com alguma doença endodôntica ($p = 0,019$). A presença de doença periodontal alterou significativamente a modelagem. **Conclusão:** Há maior prevalência de doenças endodônticas e elevados valores de glicose e amilase salivar em DM. Os testes de glicose e amilase salivar adaptados podem ser métodos simples, confiáveis e promissores no controle glicêmico e na avaliação da saúde bucal.

Palavras-chave

Diabetes mellitus. Endodontia. Tratamento do canal radicular. Glicemia. Saliva.

Relevância Clínica

O estudo das manifestações endodônticas em pacientes diabéticos, bem como o conhecimento dos fatores que estão relacionados à doença, pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de protocolos especiais de prevenção, diagnóstico e tratamento desses pacientes. Conseqüentemente, elevando os níveis de sucesso no tratamento odontológico e da condição de saúde bucal e sistêmica.

Abstract

Prevalence of endodontic manifestations in patients with type II Diabetes Mellitus and its association with systemic conditions and salivary parameters: cross-sectional study.

Abstract

Introduction: Patients with diabetes mellitus (DM) are more susceptible to deficiencies in healing wounds and diseases that affect the dental pulp. The purpose of the present cross-sectional study was to assess the prevalence of endodontic manifestations in patients with type 2 DM and its association with systemic and salivary conditions. **Methodology:** in a cross-sectional study, 60 patients, divided into two groups: patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and controls (CT), patients without diabetes mellitus, underwent clinical and radiographic examination to assess an endodontic condition. Laboratory tests of blood count, glucose, and Hb1Ac, and salivary tests of pH, buffer capacity, amylase, and glucose were performed, the last two being the optimization of two national kits. Statistical analysis: ODDs ratio, ANOVA, Kruskal Wallis, Pearson correlation, and multivariate linear regression; $p < 0.05$. **Results:** The odds ratio indicated a higher prevalence of endodontic diseases in DM (OR = 11.25, 95% CI: 2.1545 - 58.7438, $p = 0.0017$) and salivary blood glucose above 0.35 mg / dL (OR = 6.69697; 95% CI: 1.83285 - 25.8915; $p = 0.001$), standard reference value established to classify into high or low blood glucose. There was a positive correlation between salivary glucose and serum glucose ($R = 0.4229$, $p = 0.00076$). The mean salivary amylase in the diabetic subgroup with periodontal disease was higher compared to the other subgroups (CT = 12,204.31 (\pm 4,748.12), DM = 11,674.84 (\pm 4,580.52), DMP = 15,997.44 (\pm 3,208.67); $p = 0.00439$). In the modeling statistics, salivary glucose was associated with a higher proportion of root canal treatment

(TCR) ($p = 0.003$) and total endodontics, that is, absolute amounts of teeth treated or diagnosed with some endodontic disease ($p = 0.019$). The presence of periodontal disease altered the modeling.

Conclusion: There are a higher prevalence of endodontic diseases and high salivary glucose and amylase levels in DM. Adapted salivary glucose and amylase tests can be simple, determinant, and promising methods without glycemic control and oral health assessment.

Keywords

Diabetes mellitus. Endodontics. Root canal therapy. Blood glucose. Saliva.

Introdução

O diabetes mellitus (DM) é uma das emergências de saúde global que mais crescem no século XXI. De acordo com International Diabetes Federation (IDF) no ano de 2019, cerca de 463 milhões de pessoas no mundo foram diagnosticados com diabetes (1). As predições são de que o DM deve aumentar para 578 milhões até 2030 e deverá atingir 700 milhões de indivíduos em 2045 (1). O DM é uma doença complexa, compreende distúrbios metabólicos que têm como característica predominante a hiperglicemia (1, 2). Ocorre devido a prejudicada produção de insulina, incapacidade de utilização da mesma, ou ambos, além ocasionar deficiências do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas (1, 3). Atualmente pode ser classificada como: tipo 1 (1A e 1B), no qual há alteração na secreção da insulina; tipo 2, resistência à insulina produzida; DM gestacional e outros tipos de DM (3). A hiperglicemia persistente no diabetes mellitus está associada a complicações crônicas micro e macrovasculares e redução da qualidade de vida, além do aumento dos índices de morbidade e mortalidade (4).

Indivíduos portadores de diabetes mellitus possuem comprometimento do sistema imunológico e são mais suscetíveis a processos infecciosos (5, 6). A hiperglicemia constante nesses pacientes ocasiona alterações no sistema vascular, tal como o acúmulo de depósitos ateromatosos no lúmen dos vasos sanguíneos resultando em uma resposta leucocitária deficiente e uma menor defesa polimorfonuclear (2). Inúmeros estudos demonstram que o diabetes mellitus tem sido considerado um possível modificador de doença nas infecções endodônticas, sugerindo que há o aumento da prevalência de alguns microrganismos virulentos, bem como da gravidade das lesões periapicais e diminuição da taxa de sucesso do tratamento endodôntico, especialmente quando associada a um baixo controle glicêmico (7-10). No que concerne à resposta da polpa

dentária a agressões, a resposta pulpar à lesão tecidual é mais lenta em pacientes diabéticos, sendo também sobrecarregada de forma mais rápida, quando comparados à indivíduos não diabéticos, o que resulta em inflamação e necrose pulpar (10).

Vários estudos relataram uma maior prevalência de lesões periapicais em pacientes diabéticos (2, 7, 8, 11, 12). Uma revisão sistemática evidenciou que pacientes diabéticos apresentam piores desfechos após o tratamento de canal radicular (TCR) (6). Porém, há controvérsias quanto à associação do controle glicêmico com a ocorrência de infecções endodônticas. Pérez-Losada FL (2020), avaliou a associação entre a prevalência de lesão periapical e controle glicêmico e não encontrou maior prevalência dessas lesões em pacientes com hemoglobina glicada aumentada (13). A relação entre manifestações endodônticas e controle glicêmico necessita de maiores investigações. Além do mais, a maior parte dos estudos se concentram em análises individuais de doenças pulpares e periapicais, em sua maioria relacionadas à ocorrência de periodontite apical, tratamento de canal radicular ou a associação entre ambos. Há uma carência na literatura de estudos que avaliem a prevalência de doenças endodônticas em estágios iniciais, além de avaliar variadas manifestações endodônticas em conjunto na população, tais como pulpites, necroses, lesões periapicais e tratamento de canal radicular. Os estudos de associação da condição endodôntica com características que remetem à situação sistêmica do indivíduo ou a características salivares também são ainda escassos. Tal análise é necessária para oferecer ao cirurgião dentista uma visão global do paciente diabético frente a doenças endodônticas, visto que o diabetes mellitus acelera a progressão dessas doenças.

Pacientes diabéticos, em especial aqueles com níveis glicêmicos sanguíneos não controlados, possuem elevados valores da molécula de glicose em saliva. A presença de altos valores de glicose salivar pode impactar de forma significativa aspectos clínicos bucais, predispondo a uma maior ocorrência de

doenças como cárie e candidíase. A glicose salivar elevada favorece o desenvolvimento de biofilmes virulentos, além de redução de pH salivar (14, 15). A relação entre doenças endodônticas e glicose salivar ainda não foi descrita na literatura. Essa é uma característica importante a ser avaliada, uma vez que: é observado uma maior prevalência de manifestações endodônticas em pacientes diabéticos (6, 7, 11); estas manifestações são decorrentes da doença cárie, primeiramente estabelecida e possivelmente influenciada pela glicose salivar (14); a hipótese de uma possível interferência da glicose salivar na mudança de microbiota bucal, favorecendo a progressão de doenças endodônticas, é plausível diante das evidências até então. Somado a tal fato e levando em consideração que outras doenças bucais, como doença periodontal e periodontite apical, afetam o controle glicêmico, a monitorização frequente do diabetes mellitus é essencial para melhorar o controle da glicose e retardar complicações relacionadas à doença (16). Atualmente o método tradicional de diagnóstico e acompanhamento do diabetes é a análise sanguínea. Exames complementares da composição salivar podem ser significativamente informativos do ponto de vista clínico, uma vez que o DM afeta em larga escala a produção e a composição da saliva e está relacionado às neuropatias autonômicas, complicações microvasculares e desequilíbrios hormonais, ou uma combinação de todos esses (17-20).

A saliva é um fluido corporal hipotônico que tem como componentes proteínas, hormônios, e sistemas antimicrobianos específicos. Estudos recentes avaliaram o potencial bioquímico de alguns marcadores como pH, glicose, amilase salivar e outros analitos para triagem e acompanhamento do diabetes mellitus e reforçaram a hipótese de que há uma correlação positiva entre glicemia salivar e glicemia sérica, assim como o presente estudo (17, 18). No entanto, os autores não avaliaram clinicamente as implicações da condição de saúde geral sobre a saúde bucal de

indivíduos diabéticos, se atentando apenas para a possibilidade dessas moléculas como marcadores biológicos de doença. Outro estudo realizou a associação entre os níveis de IgA e amilase salivar sobre a ocorrência de manifestações bucais em pacientes diabéticos controlados e não controlados, no entanto, dentre essas manifestações apenas foram avaliadas a presença cáries, doença periodontal e alterações de mucosa bucal, não sendo consideradas as alterações pulpares e periapicais (19). Além do mais, Tiongo et al. (2019) perceberam uma correlação entre glicose salivar e sérica através de testes que utilizam os mesmos reagentes para amostras sanguíneas, no entanto não descreveu protocolos de adaptação para desses testes, tampouco ressaltou sua reprodutibilidade de forma viável para utilização em ampla escala (18). Visto que os marcadores salivares, tais como glicose e amilase salivar, comprometem de forma significativa a saúde bucal de pacientes diabéticos, o presente estudo traz uma análise multifatorial das variáveis envolvidas na ocorrência de doenças endodônticas, correlacionando os parâmetros sistêmicos, salivares e periodontais na ocorrência de doenças da polpa e do periápice. Ademais, a avaliação salivar neste estudo foi realizada por meio da adaptação e testagem de dois kits nacionais, originalmente utilizados para análise de glicose e amilase em outros fluidos corporais. Tal adaptação foi realizada a fim de otimizar o custo de produção e proporcionar uma testagem em ampla escala de grandes populações. Isso é grande importância considerando o planejamento de medidas preventivas e de controle do diabetes mellitus e da saúde bucal com bom custo-benefício no âmbito do sistema público de saúde.

Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a prevalência de manifestações endodônticas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e sua associação com condições sistêmicas e salivares. Analisar a prevalência de pulpites, necrose, lesão periapical e examinar o nível de glicemia em jejum e hemoglobina glicada, assim como realizar a análise de pH,

capacidade tampão, glicose salivar e amilase salivar em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II, comparando com indivíduos não diabéticos, por meio da adaptação de kits nacionais para glicose e amilase. Adicionalmente, aceitar ou refutar as hipóteses pré-estabelecidas: nulas e alternativas. As hipóteses nulas corresponderam a ausência de diferença das manifestações endodônticas entre pacientes diabéticos e não diabéticos, e de que não há uma associação linear entre manifestações endodônticas e as variáveis explanatórias, controlando para as demais (ex. glicemia, pH, capacidade tampão salivar, glicose e amilase salivar). As hipóteses alternativas, por sua vez, foram baseadas na presença de diferença de manifestações endodônticas entre diabéticos e não diabéticos, e presença de uma associação linear entre manifestações endodônticas e as variáveis explanatórias, controlando para as demais.

METODOLOGIA

Realizou-se um estudo transversal, seguindo os critérios de verificação do *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (STROBE) (anexo 1), para avaliação da prevalência de manifestações endodônticas em pacientes com diabetes mellitus atendidos no projeto de extensão “Tratamento periodontal em pacientes diabéticos tipo I e II”. As consultas de exames e tratamentos odontológicos foram realizados na Clínica Odontológica do Hospital Universitário de Brasília, no ano de 2018 e 2019. Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes ou diretamente nas consultas iniciais. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília (processo CAAE no. 87962818.4.0000.0030).

1. Seleção e recrutamento da amostra

Os participantes da pesquisa foram selecionados no projeto de extensão acima mencionado. Todos foram esclarecidos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos e os procedimentos a serem realizados e foram consultados sobre o aceite de participar voluntariamente. Após o consentimento, os pacientes foram submetidos ao questionário sobre informações de dados pessoais, histórico médico, medicações ingeridas no período atual, dieta alimentar, questionário Oral Health Impact Profile (OHIP 14) e letramento bucal. Em seguida os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), no qual declaravam aceitar participar voluntariamente do projeto e das pesquisas desenvolvidas. Todos os participantes foram submetidos à realização dos exames de periograma e odontograma. Os participantes do presente estudo foram alocados em 2 grupos: grupo portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM) e grupo de pacientes sem diabetes mellitus e sistemicamente saudáveis, designado controles (CT). Os critérios de inclusão para seleção de participantes em ambos os grupos foram: idade igual ou superior a 18 anos, possuir quantidade total de dentes igual ou superior a 12 e, para o grupo de portadores de DM, ter diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. O critério de exclusão para ambos os grupos foram: pacientes que possuíam outras doenças sistêmicas, gestantes, fumantes, pacientes com quantidade total de dentes inferior a 12 e idade inferior a 18 anos. Os participantes do estudo compuseram uma amostra de conveniência.

2. Exames clínicos e Radiográficos

A anamnese foi realizada por meio de um questionário básico, no qual continha informações sobre a queixa principal,

história da doença atual, antecedentes familiares e saúde geral. O exame clínico intraoral foi constituído de inspeção visual de todos os dentes e tecidos moles adjacentes, com o auxílio de espelho bucal plano e sonda milimetrada OMS. Ambos foram realizados nos boxes da Clínica Odontológica da Universidade de Brasília, com adequadas condições de trabalho. Nos exames clínicos intrabucais foram analisadas a presença de extensas lesões de cárie extensas e/ou restaurações extensas, sensibilidade ao jato de ar ou água e presença de fístulas. Quando havia suspeita de comprometimento pulpar, eram realizados testes de vitalidade a frio com spray Endo Ice (Maquira, Maringá-PR, Brasil). Os exames radiográficos realizados foram radiografias panorâmicas e periapicais a fim de complementação do diagnóstico de lesões periapicais e doenças periodontais. Nos exames radiográficos eram observadas as proximidades das lesões de cárie ou restaurações da polpa dental, o aspecto do ligamento periodontal, a presença ou ausência de lesão radiolúcida no periápice e a quantidade de dentes com tratamento endodôntico e sua condição periapical e periodontal. O diagnóstico endodôntico final era obtido após a análise clínica e radiográfica. As doenças pulpares e periapicais foram classificadas, neste estudo, em: pulpite, necrose sem lesão periapical e necrose com lesão periapical, e as quantidades absolutas foram registradas nas planilhas de trabalho.

3. Exames laboratoriais

Após a avaliação clínica e radiográfica era entregue ao paciente uma solicitação de exames laboratoriais, os quais foram realizados no hospital Universitário de Brasília (HUB) e no laboratório de análises clínicas Sabin Medicina Diagnóstica. Os exames solicitados eram: hemograma completo, glicemia em jejum e hemoglobina glicada (HbA1c). A realização dos exames

citados consiste em protocolo estabelecido para todos os participantes do projeto de extensão. Os resultados coletados eram repassados para o prontuário dos pacientes e para as planilhas de trabalho da presente pesquisa.

4. Exames salivares

A análise salivar foi realizada por meio da coleta de saliva em repouso e estimulada e avaliação dos níveis pH, capacidade tampão, glicose salivar e amilase salivar. Para a realização dos exames salivares era solicitado ao paciente jejum pelo período mínimo de duas horas antecedentes à coleta salivar, e a mesma era realizada anterior a quaisquer intervenções clínicas. No início do procedimento era pedido ao paciente que se sentasse em uma cadeira, em posição ereta e pés tocando ao chão. A primeira amostra salivar coletada era composta pela saliva não estimulada (NT). Era entregue ao paciente um recipiente plástico de 80ml e instruíam-se o mesmo a reclinar a cabeça para baixo e segurar o recipiente próximo ao lábio inferior, de modo que a saliva escorresse espontaneamente da cavidade bucal. Aguardava-se o acúmulo de aproximadamente 3 ml de saliva no recipiente, em tempo máximo de 15 minutos e em seguida o profissional recolhia o frasco e o identificava de acordo com a identificação do paciente no projeto de extensão. A amostra salivar coletada por seguinte era a saliva estimulada (SE), para tal era entregue ao paciente um pequeno dique de borracha (Madeitex, São José dos Campos-SP, Brasil), entrelaçado em um fio dental (Hillo, Aperibé-RJ, Brasil), a fim de evitar o risco de engolimento. O paciente era instruído a mastigar o dique por 1 minuto. Em seguida, era entregue um recipiente plástico de 80ml e instruíam-se o paciente a reclinar a cabeça novamente para baixo e segurar o recipiente próximo ao lábio inferior, de modo que a saliva escorresse espontaneamente da cavidade oral por 5 minutos. Aguardava-se o acúmulo de saliva

no recipiente e em seguida o profissional o recolhia o frasco e o identificava. Todos os frascos plásticos contendo saliva foram levados para o Laboratório de Biocompatibilidade de Materiais onde foram realizados os testes salivares.

4.1. Avaliação do Potencial Hidrogeniônico (pH)

Para a realização dos testes de pH colocava-se uma fita indicadora de pH (MColorpHast Merck Supelco, Darmstadt, Alemanha) dentro do frasco contendo a saliva estimulada. Aguardava-se um minuto e retirava a fita indicadora do frasco. Em seguida fazia-se a comparação visual das colorações obtidas com as colorações de referência descritas na embalagem da fita indicadora. Os valores de pH obtidos para cada amostra salivar eram então anotados e posteriormente lançados na planilha de trabalho.

4.2. Avaliação da Capacidade Tampão

O teste de capacidade tampão salivar foi realizado com a quantidade de 1ml de cada amostra. Com o auxílio de uma micropipeta e ponteiros P1000 retirava-se 1ml de saliva estimulada do frasco coletor e a mesma era transferida para outro recipiente plástico identificado. Em seguida eram adicionados ao novo frasco 3 ml de ácido clorídrico (Dinâmica, Indaiatuba-SP, Brasil) PA 37% [0,005M] e colocava-se a fita indicadora (MColorpHast Merck Supelco, Darmstadt, Alemanha). Aguardava-se dois minutos e então era realizada a comparação visual da escala de cores obtida com a escala de cores de referência presente na embalagem da fita indicadora.

4.3. Avaliação da Glicose Salivar

As amostras salivares de saliva não estimulada eram colocadas em tubos *eppendorfs* identificados, com estabilizador de glicose Glistab (Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil) e utilizava-se o teste de Glicose Liquiform para quantificação da glicose salivar (Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil). O presente teste de glicose salivar é originalmente utilizado para a identificação de glicose em amostras sanguíneas, no entanto, foram realizadas adaptações para a quantificação da molécula em fluido salivar. Em seguidas as amostras passavam por centrifugação por um minuto. Após a centrifugação, os sobrenadantes eram transferidos para outros tubos *eppendorfs* igualmente identificados. Além dos tubos contendo amostras salivares, havia dois tubos adicionais, tubo branco e tubo padrão. No tudo branco, após a centrifugação, adicionava-se 500µL do reagente 1. No tubo padrão adicionava-se 500µL do reagente 1 e 5µL de glicose, e nos tubos testes eram adicionados 500µL do reagente 1 e 150µL de amostras salivares. O reagente 1 era composto por: tampão fosfato 30 mmo/L, pH 7.5; fenol >1 mmol/L; glicose oxidase >12500 U/L; peroxidase >800 U/L; 4-aminoantipirina 290µmol/L; azida sódica 7.5 mmol/L; e surfactantes. Após completar todas as adições, as soluções eram homogeneizadas pela ação de inversão dos tubos por inúmeras vezes. Após o movimento, era possível observar mudança na coloração de alguns tubos para diferentes tons de rosa. Em seguida, os mesmos eram incubados em banho-maria a 37°C por 10 minutos. Após este processo, eram transferidos 250µL da reação em duplicata nos poços da placa e levadas para leitura. As absorbâncias do teste e padrão eram determinadas em 505nm. Após a leitura, os resultados

eram anotados e posteriormente lançados na planilha de trabalho.

4.4. Avaliação da Amilase Salivar

O presente teste de amilase salivar (Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil) é originalmente utilizado para a identificação de amilase em outros líquidos corporais, no entanto, foram realizadas adaptações para a quantificação da molécula em fluido salivar, uma vez em fluidos corporais há uma menor quantidade da citada enzima. As amostras salivares não estimuladas eram centrifugadas por 1 minuto a 20.000rpm. Após a centrifugação, o sobrenadante era colocado em outro tubo, no qual adicionava-se 3987 μ L de solução de NaCl 0.85% (300x diluído). Em seguida, adicionava-se 13 μ L da saliva e a solução era homogeneizada. Adicionava-se 50 μ L do substrato 1, composto por: 1 (amido 0.4g/L+ tampão fosfato pH 7.0 e estabilizador) e a solução era incubada em banho-maria a 37°C por 2 minutos. Nos tubos testes, adicionava-se 2 μ L da amostra e em seguida a solução era incubada em banho-maria por 7 minutos e 30 segundos a 37°C. Nos tubos padrão e teste adicionava-se 50 μ L do reagente de cor e 400 μ L de H₂O destilada. Por fim, as amostras em colocadas em placas de 96 poços e em uma leitura de 660nm as absorbâncias eram determinadas.

5. Análises estatísticas

Todos os dados obtidos foram registrados e arquivados em planilhas eletrônicas no Microsoft Office Excel (Microsoft Office Excel, v.16.0 2019). Inicialmente, foi calculada a razão de chances, ODDs ratio, para avaliar a prevalência de doenças da

polpa e do periápice em pacientes diabéticos comparado a não portadores de diabetes mellitus e para avaliar a prevalência de pacientes diabéticos com glicose salivar acima de 0.35 mg/dL. Foi realizada Análise de Variância ANOVA a fim de comparar as médias dos valores de amilase salivar nos subgrupos, Kruskal-Wallis para os valores de glicose salivar e Correlação de Pearson, para avaliar a correlação entre glicose salivar e glicose sérica. Em seguida foi realizada a regressão linear multivariada para verificar a associação entre as manifestações endodônticas e as variáveis explanatórias, controlando para as demais (ex.: glicose salivar, amilase salivar, capacidade tampão, pH, diabetes mellitus tipo 2, gênero, idade, glicemia, pH e periodontite). Foi realizado o cálculo amostral para regressão linear multivariada. A força do estudo para ODDS ratio foi calculada a partir da proporção de casos de endodontia em cada grupo (DM e CT) teste Pearson's chi-squared, e calculada para cada modelagem estatística. A comparação entre grupos foi calculada através do teste T de Student, U de Mann-Whitney e Pearson's chi-squared. Todos os testes estatísticos foram executados no programa Stata IC 17.0® (StataCorp, College Station, TX, USA).

RESULTADOS

1. População do Estudo

A população inicial potencialmente elegível para o presente estudo era de 153 pacientes, os quais compunham a amostra total de pacientes do projeto de extensão. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, onze pacientes foram excluídos, sendo quatro pacientes excluídos por possuírem diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 e sete pacientes foram retirados por possuírem menos de 12 dentes em boca. Restando assim, 142 indivíduos selecionados após a aplicação dos critérios

de elegibilidade. Desses, 82 pacientes foram excluídos por não terem exames salivares, radiográficos ou sanguíneos completos até a data de realização da última coleta de dados. Portanto, 60 pacientes compuseram a amostra final, sendo 37 (14 homens e 23 mulheres) pacientes pertencentes ao grupo de indivíduos de portadores de diabetes mellitus e 23 (10 homens e 13 mulheres) pacientes referentes ao grupo controle, ambos com todos os exames solicitados completos (imagem 1). A tabela 1 descreve as principais características da amostra final.

Tabela 1 – Características dos pacientes selecionados. * = $p < 0.05$.

Descrição	Grupo DM 2	Grupo CT	Valor de p
N total de indivíduos	37	23	
N total de dentes	795	611	
Dentes presentes por grupo	21.49 (\pm 5,43)	26.57 (\pm 4,42)	0.001*
Gênero (F)	23	13	DM = 0.000* CT = 0.665
Gênero (M)	14	10	
Idade	54.26 (\pm 9,49)	40.35 (\pm 13,09)	0.04*
Média de dentes com pulpíte	0,35 (\pm 0,67)	0,09 (\pm 0,41)	0,036*
Média de dentes com necrose sem lesão periapical	0,76 (\pm 1,38)	0,00 (\pm 0,00)	0,001*
Média de dentes com necrose com lesão periapical	0,62 (\pm 1,03)	0,17 (\pm 0,38)	0,062
Média de dentes com tratamento de canal radicular	1,46 (\pm 1,77)	1,61 (\pm 2,08)	0,937
Pacientes com doença periodontal	0,57 (\pm 0,50)	0,00 (\pm 0,00)	0,000*
Glicemia (mg/dL)	164,62 (\pm 90,92)	89,83 (\pm 13,77)	0.000*
HbA1c (%)	8,15 (\pm 2,30)	5,43 (\pm 1,04)	0.000*
pH salivar	7,05 (\pm 0,70)	7,09 (\pm 0,59)	0.878
Capacidade tampão salivar	4,86 (\pm 1,22)	4,26 (\pm 1,17)	0.076

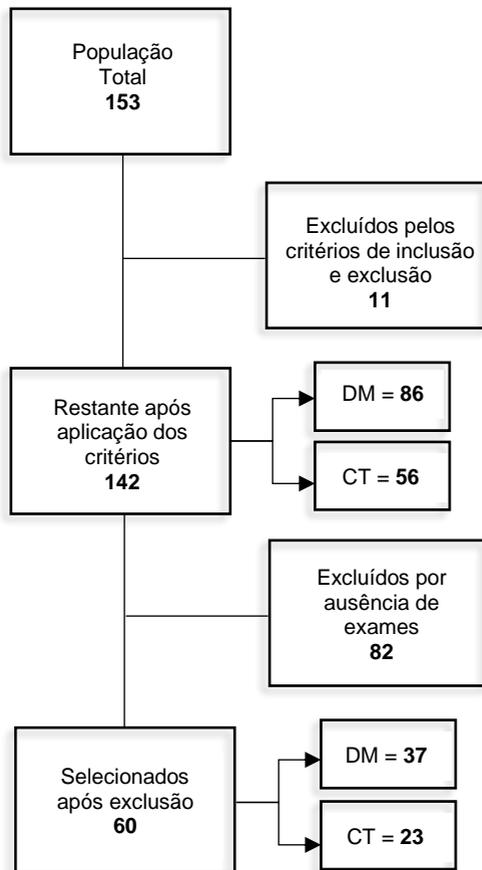


Imagem 1. Diagrama de fluxo de seleção dos pacientes. DM = Grupo diabetes mellitus. CT = Grupo controle.

2. Doenças endodônticas em pacientes com Diabetes mellitus

A razão de chances indicou maior prevalência de doenças da polpa e do periápice em pacientes diabéticos (OR= 11.25, 95% IC: 2.1545 – 58.7438, $p = 0.0017$). Foram analisados, ao todo, 795

dentes de indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2. No total, 35 dos 37 pacientes diabéticos apresentaram alguma manifestação endodôntica (pulpite, necrose com ou sem lesão ou TCR), representando 94,59% do total de pacientes com diabetes mellitus tipo II (gráfico 1A). Em relação aos pacientes pertencentes ao grupo controle, 14 dos 23 pacientes apresentaram alguma manifestação endodôntica, representando 60,8% do total de pacientes sem diabetes mellitus (gráfico 1B), sendo analisados ao todo 611 dentes de pacientes do grupo controle. A força do estudo para a ODDs ratio foi de 93,7%, para um alfa de 0.05.

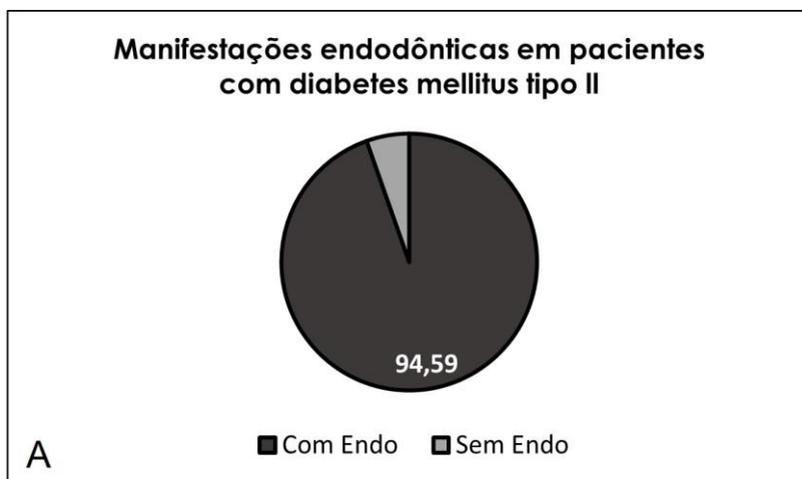


Gráfico 1A: Manifestações endodônticas em pacientes com diabetes mellitus tipo II.

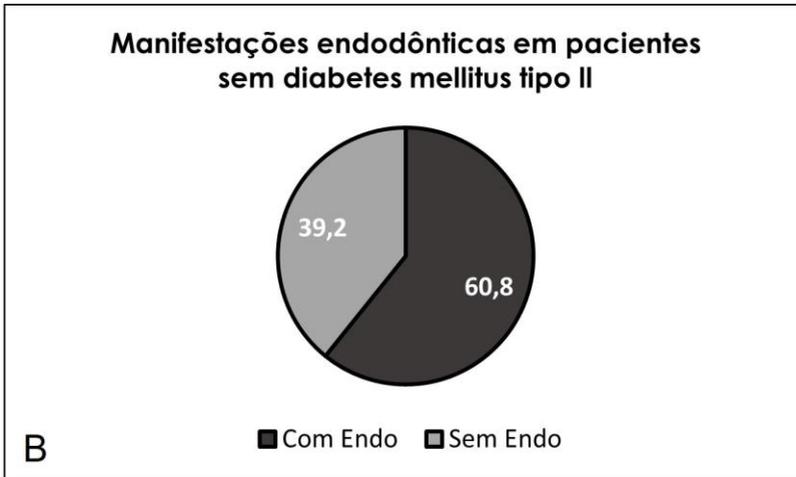


Gráfico 1B: Manifestações endodônticas em pacientes sem diabetes mellitus tipo II.

3. Associação das condições sistêmicas, salivares e endodônticas

Para as análises de regressão linear multivariada, o N amostral foi calculado para um alfa de 0,05, força de 80%, até 9 variáveis na modelagem e R^2 de 25%. O N amostral obtido foi de 56 participantes, considerando aproximadamente 10% de perdas, o N seria de 60 participantes.

Foi estabelecido um padrão de 0,35 mg/dL para classificação de alta ou baixa glicemia salivar. Os pacientes foram considerados portadores de glicemia sérica descompensada quando a glicose em jejum obteve um valor acima de 120 mg/dL e HbA1c maior que 6,0%. No modelo de regressão linear multivariada a presença de glicose salivar, com valores acima de 0,35 mg/dL, foi significativamente associada a uma maior proporção de tratamento de canal radicular (TCR) ($p = 0,003$) e de endodontia total, ou seja, dentes tratados ou diagnosticados com alguma doença endodôntica ($p = 0,019$) (tabela 2 e 3,

respectivamente). Em conformidade, a razão de chances indicou uma maior prevalência de indivíduos diabéticos com glicemia salivar acima de 0,35 mg/dL (OR=6,69; 95% IC: 1,83–25,89; $p=0,001$).

Houve também diferença estatística significativa entre gênero e a prevalência de tratamento de canal radicular ($p = 0,001$) (tabela 2). Além disso, na modelagem estatística de pulpíte, controlando para amilase e glicemia, a variável periodontite foi significativa, impactando a análise ($p = 0,047$) (tabela 4).

Entre os pacientes diabéticos houve uma correlação positiva moderada entre glicose salivar e glicose sérica ($R = 0,4229$, $p = 0,00076$), enquanto no grupo controle a correlação entre essas variáveis foi negativa (imagem 2).

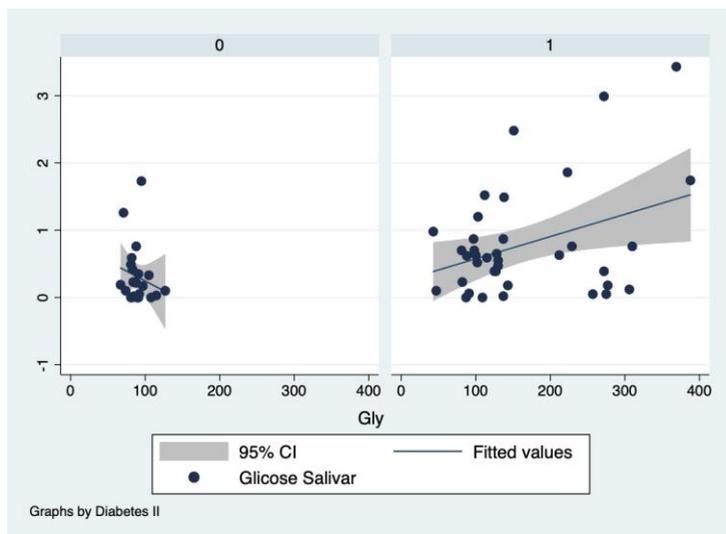


Imagem 2: Gráfico de dispersão e linha de regressão entre glicose salivar e glicemia em pacientes diabéticos e controles. CT = 0, DM = 1.

4. Exames salivares

A média de pH do grupo de pacientes diabéticos foi de 7,05 ($\pm 0,70$) enquanto no grupo controle foi de 7,09 ($\pm 0,59$). A capacidade tampão apresentou uma média de 4,86 ($\pm 1,22$) e o grupo controle uma média de 4,26 ($\pm 1,17$).

A análise da glicose e da amilase salivar foi realizada por subgrupos: diabetes mellitus sem doença periodontal (DM), diabetes mellitus com doença periodontal (DMP) e grupo controle (CT). A média de glicose salivar do grupo DM foi 0,87 ($\pm 0,87$) mg/dL, o grupo DMP apresentou média de 0,72 ($\pm 0,79$) mg/dL, e o grupo CT média 0,30 ($\pm 0,43$). O grupo DM obteve diferença média estatisticamente significativa ($p = 0,00827$) (gráfico 2).

Quanto à amilase salivar, o grupo DM apresentou uma média de 11.674,84 ($\pm 4.580,52$) U/dL, no grupo DMP a média foi de 15.997,44 ($\pm 3.208,67$), enquanto no grupo controle a média foi 12.204,31 ($\pm 4.748,12$). O teste ANOVA revelou que o grupo DMP apresentou diferença média estatisticamente significativa em comparação com os demais grupos ($p = 0,00439$) (gráfico 3). A força do estudo para a amilase salivar foi de 100% para um alfa de 0,05.

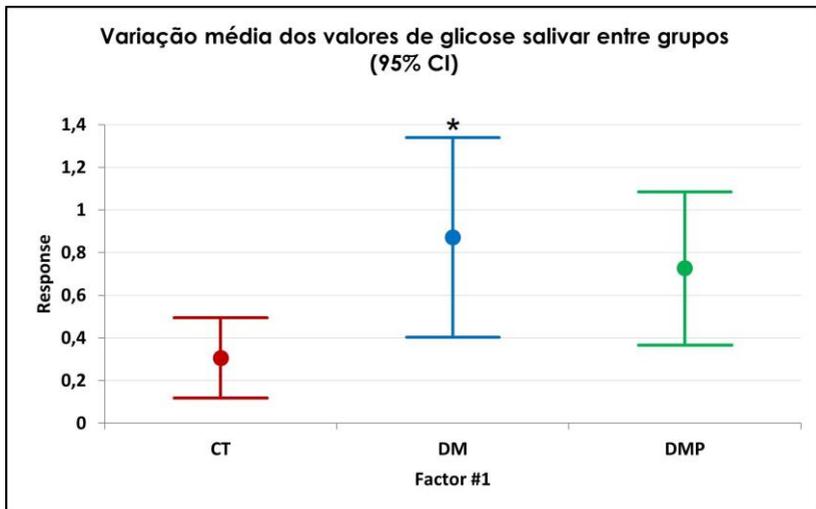


Gráfico 2: Médias da glicose salivar entre grupos.

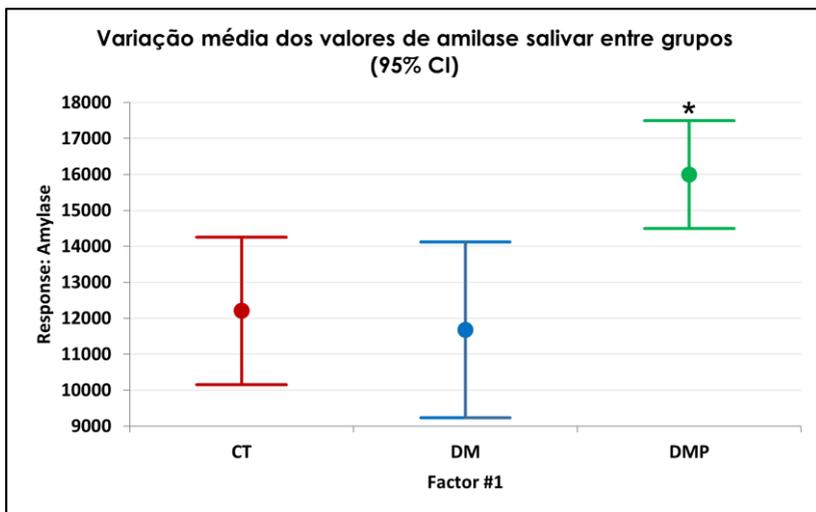


Gráfico 3: Médias da amilase salivar entre grupos.

Tabela 2: Modelo de regressão linear multivariada tratamento de canal radicular (TCR). A força do estudo para a análise de regressão multivariada TCR foi de 93%, 9 variáveis na modelagem e R^2 de 0,30, para um alfa de 0,05.

TCR	Coefficiente	Erro Padrão	T	P> [t]	[95% intervalo de confiança]	
Glicose Salivar	1.101648	.3522513	3.13	0.003*	.39413	1.809165
Amilase Salivar	-.0000385	.0000545	-0.71	0.484	-.000148	.0000711
Gênero	-1.771772	.5117756	-3.46	0.001*	-2.799703	-.7438402
Idade	.0187653	.0219781	0.85	0.397	-.025379	.0629095
Glicemia	-.0035894	.0034483	-1.04	0.303	-.0105156	.0033367
Diabetes II	-.494396	.6913108	-0.72	0.478	-1.882935	.8941425
Tampão	-.0484762	.2021578	-0.24	0.811	-.4545221	.3575697
Periodontite	-.2906661	.610258	-0.48	0.636	-1.516405	.9350731
pH	.7087614	.3841397	1.85	0.071	-.062806	1.480329
_cons	-.9677768	2.584805	-0.37	0.710	-6.15951	4.223956

Tabela 3: Modelo de regressão linear multivariada endodontia total (pulpite, necrose com ou sem lesão ou TCR). A força do estudo para a análise de regressão multivariada endodontia total foi de 72%, 9 variáveis na modelagem e R^2 de 0,20, para um alfa de 0,05.

Endo Total	Coefficiente	Erro Padrão	T	P> [t]	[95% intervalo de confiança]	
Glicose Salivar	.9786353	.4035475	2.43	0.019*	.1680862	1.789184
Amilase Salivar	-.0000649	.0000625	-1.04	0.304	-.0001904	.0000606
Gênero	-1.061064	.5863024	-1.81	0.076	-2.238687	.1165588
Idade	.0212286	.0251786	0.84	0.403	-.0293441	.0718014
Glicemia	-.0045137	.0039505	-1.14	0.259	-.0124485	.003421
Diabetes II	.43443	.7919821	0.55	0.586	-1.156313	2.025173
Tampão	-.0165085	.2315968	-0.07	0.943	-.4816844	.4486674
Periodontite	.1058796	.6991261	0.15	0.880	-1.298357	1.510116
pH	.3333017	.4400796	0.76	0.452	-.5506242	1.217228
_cons	1.141416	2.961214	0.39	0.702	-4.806358	7.089189

Tabela 4: Modelo de regressão linear multivariada pulpíte. A força do estudo para a análise de regressão multivariada pulpíte foi de 78%, 9 variáveis na modelagem e R^2 de 0,23, para um alfa de 0,05.

Pulpíte	Coefficiente	Erro Padrão	T	P> [t]	[95% intervalo de confiança]	
Glicose Salivar	-.1300698	.1181909	-1.10	0.276	-.3674631	.1073236
Amilase Salivar	-.0000209	.0000183	-1.14	0.260	-.0000576	.0000159
Gênero	-.0474509	.171716	-0.28	0.783	-.3923527	.2974509
Idade	.0043112	.0073743	0.58	0.561	-.0105005	.0191229
Glicemia	.0010947	.001157	0.95	0.349	-.0012292	.0034186
Diabetes II	.4263268	.2319555	1.84	0.072	-.0395695	.892223
Tampão	.0346834	.06783	0.51	0.611	-.1015571	.170924
Periodontite	-.417456	.2047598	-2.04	0.047*	-.8287282	-.0061837
pH	-.1626979	.1288904	-1.26	0.213	-.4215819	.096186
_cons	1.182363	.8672794	1.36	0.179	-.5596188	2.924345

Tabela 5: Modelo de regressão linear multivariada necrose com lesão apical. A força do estudo para a análise de regressão multivariada necrose com lesão foi de 88%, 9 variáveis na modelagem e R^2 de 0,27, para um alfa de 0,05.

Necrose com lesão apical	Coefficiente	Erro Padrão	T	P> [t]	[95% intervalo de confiança]	
Glicose Salivar	.0444007	.1670799	0.27	0.792	-.2911892	.3799905
Amilase Salivar	.0000122	.0000259	0.47	0.640	-.0000398	.0000641
pH	-.0995227	.1822052	-0.55	0.587	-.4654927	.2664472
Gênero	.4296893	.2427455	1.77	0.083	-.0578794	.917258
Idade	.0055438	.0104246	0.53	0.597	-.0153947	.0264823
Glicemia	-.0027654	.0016356	-1.69	0.097	-.0060506	.0005198
Diabetes II	.2681458	.3279027	0.82	0.417	-.3904661	.9267577
Tampão	-.010291	.0958875	-0.11	0.915	-.2028868	.1823048
Periodontite	.521105	.2894577	1.80	0.078	-.0602878	1.102498
_cons	.169308	1.226025	0.14	0.891	-.2.293236	2.631852

Tabela 6: Modelo de regressão linear multivariada necrose sem lesão apical. A força do estudo para a análise de regressão multivariada necrose sem lesão foi de 72%, 9 variáveis na modelagem e R^2 de 0,20, para um alfa de 0,05.

Necrose sem lesão apical	Coefficiente	Erro Padrão	T	P> [t]	[95% intervalo de confiança]	
Glicose Salivar	.2556503	.2286503	1.12	0.269	-.2036073	.7149079
Amilase Salivar	-6.05e-06	.0000354	-0.17	0.865	-.0000772	.0000651
Gênero	-.3739954	.3321993	-1.13	0.266	-1.041237	.2932465
Idade	-.0074794	.0142662	-0.52	0.602	-.0361339	.0211752
Glicemia	-.0026262	.0022383	-1.17	0.246	-.007122	.0018696
Diabetes II	.4737776	.4487376	1.06	0.296	-.4275383	1.375094
Tampão	.0969449	.1312229	0.74	0.463	-.1666241	.3605139
Periodontite	.698993	.3961253	1.76	0.084	-.0966481	1.494634
pH	.2015165	.2493494	0.81	0.423	-.2993165	.7023495
_cons	-.771329	1.677826	-0.46	0.648	-4.141341	2.598683

DISCUSSÃO

O presente estudo transversal foi conduzido a fim de investigar a prevalência de manifestações endodônticas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e sua associação com as condições sistêmicas e salivares. Os resultados obtidos descartaram a hipótese nula inicialmente testada e revelaram que há uma maior prevalência de doenças endodônticas em pacientes diabéticos quando comparado a indivíduos não diabéticos. Dentre os parâmetros salivares analisados, observou-se uma correlação positiva entre glicose salivar e glicose sérica. Ademais, pacientes diabéticos possuem mais chances de ter glicemia salivar acima de 0,35 mg/dL, sendo significativamente associada a uma maior proporção de tratamento de canal radicular por quantidade de dentes presentes na boca e de manifestações endodônticas total, ou seja, quantidades absolutas de dentes tratados ou diagnosticados com alguma doença endodôntica. Outro resultado

interessante desse estudo foi que a média de amilase salivar, no subgrupo de diabetes mellitus com doença periodontal, foi significativamente maior quando comparada aos demais subgrupos.

A razão de chances no presente estudo indicou uma maior prevalência de doenças da polpa e do periápice em pacientes portadores de DM (OR= 11,25, 95% IC: 2,1545 – 58,7438, $p = 0,0017$), esse resultado sugere que indivíduos com DM são mais suscetíveis à progressão de processos infecciosos bucais. Tal resultado corrobora estudos anteriores, que ao comparar a prevalência de periodontite apical (PA) em pacientes diabéticos e não diabéticos encontraram uma maior quantidade de PA em pacientes portadores de diabetes mellitus comparados com controles saudáveis (2, 7, 8, 11, 21). Marotta PS et al. (2012) analisaram 652 dentes de 30 indivíduos diabéticos e verificou que 98 deles apresentavam lesão apical, enquanto ao analisar 1368 dentes de 60 pacientes não diabéticos 162 apresentavam lesão apical ($p < 0.05$). No presente estudo foram analisados 795 dentes de 37 indivíduos diabéticos e foi visto que 23 dentes apresentavam lesão periapical, enquanto ao analisar 611 dentes de 23 indivíduos não diabéticos apenas 4 dentes apresentaram lesão. A diferença entre a quantidade absoluta de dentes com PA entre os estudos se deve, possivelmente, pela forma de avaliação das lesões apicais. Marotta PS et al (2012) utilizaram os critérios de Strindberg para a avaliação do status periradicular (7). Outros estudos utilizaram o escore do Índice Periapical (PAI), e realizaram um teste de concordância para definir o coeficiente Kappa entre os avaliadores (8, 11). No presente estudo a presença de lesões apicais foi avaliada como uma variável dicotômica, por meio da análise de radiografias panorâmicas e quando necessário, radiografias periapicais. No entanto, ambos estudos reforçam a maior prevalência de lesões apicais em pacientes diabéticos comparados a indivíduos não diabéticos. Não foram

encontrados na literatura estudos que avaliassem clinicamente a prevalência de pulpites e necroses sem lesão apical.

A maior prevalência de doenças da polpa e do periápice em pacientes diabéticos decorre de três principais mecanismos biológicos: comprometimento da imunidade inata, hiperglicemia e a interação entre a glicose e seus análogos com proteínas e lipídios, formando produtos finais de glicação avançada (AGE) (12). As células que estão presentes na defesa do organismo durante a imunidade inata têm suas funções comprometidas no DM, a fagocitose dos neutrófilos diminui e os macrófagos são regulados positivamente, aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias (22). Quanto à hiperglicemia, observa-se que essa pode ocasionar alterações estruturais na polpa dentária e nos tecidos perirradiculares devido ao comprometimento da circulação colateral (2, 22). E em relação às AGEs, quando em excesso no organismo, interagem de forma expressiva com seus receptores (RAGEs) presentes em células diferentes, que estão significativamente aumentados durante a hiperglicemia, alterando a capacidade do organismo de resposta à infecção (23). Assim, quando uma infecção perirradicular ocorre em um ambiente com excesso de AGE, observa-se uma destruição tecidual exacerbada (24). Desse modo, torna-se compreensível a maior ocorrência de doenças pulpares e periapicais no grupo DM.

Em contrapartida, J. J. Segura-Egea, et al. (2019) em uma revisão de literatura, ao analisarem a diferença entre associação e causalidade, aplicando os critérios de causalidade de Hill sobre a relação entre doença endodôntica e diabetes mellitus, concluíram que a associação significativa entre diabetes e a prevalência de periodontite apical e tratamento de canal radicular (TCR) tem apenas uma ligação provisória com causalidade, ou seja, os autores concluíram que não se pode afirmar que a presença do diabetes mellitus contribui de fato para a ocorrência de periodontite apical e TCR, uma vez que o desenho dos estudos pelos autores analisados não excluíram a presença de variáveis

de confusão (25). Em consonância com as ideias de J. J. Segura-Egea, et al. (2019), outro estudo sugere que a variável de acesso ao atendimento odontológico também influencia nos resultados em pacientes com DM e na prevalência de TCR (26). No presente estudo as possíveis variáveis de confusão como tabagismo, gestação e demais doenças sistêmicas foram excluídas durante a seleção da amostra.

No presente estudo, entre os pacientes diabéticos houve uma correlação positiva moderada entre glicose salivar e glicose sérica ($R = 0,4229$, $p = 0,00076$). O aumento da glicose salivar está possivelmente relacionado com a hiperglicemia, uma vez que a membrana basal das glândulas salivares dos pacientes diabéticos apresenta maior permeabilidade, resultando em uma rápida difusão das moléculas de glicose, conseqüentemente aumentando sua concentração no fluido salivar, de forma proporcional à sua concentração sanguínea (18, 27, 28).

No que concerne à análise salivar, foi estabelecido um limiar de 0,35 mg/dL para classificação de alta ou baixa glicemia salivar, visto que pacientes com valores de glicemia salivar acima deste apresentavam glicemia sérica descompensada (> 120 mg/dL; $HbA1c > 6,0\%$). A análise de regressão linear multivariada revelou associação significativa entre a glicose salivar e a prevalência de tratamento de canal radicular e de manifestações endodônticas ($p = 0.003$). Estudos anteriores relataram que pacientes diabéticos possuem níveis significativamente elevados de glicose salivar em comparação com pacientes sistemicamente saudáveis (15, 18, 29). No estudo de Goodson JM et al. (2017), a hiperglicemia salivar foi considerada como possível causa de acidificação da saliva, visto que a molécula de glicose ao adentrar do fluido salivar é degradada por bactérias acidogênicas, contribuindo para diminuição do pH. Conseqüentemente, há a alteração da microbiota bucal com o favorecimento de espécies associadas à prevalência de cárie dentária como *Bifidobacterium dentium*, *Bifidobacterium longum* e *S. mutans* (14). Essa mudança

na microbiota bucal pode possivelmente explicar a significância entre glicemia salivar e casos de endodontia total no presente estudo, uma vez que o paciente diabético descompensado se encontra em estado permanente de hiperglicemia, assim, na ausência de dieta com baixo consumo de sacarose e de cuidados com a higiene bucal, este terá uma maior propensão à queda de pH e ao desenvolvimento de cárie dentária e de doenças pulpares e periapicais que resultam da progressão da doença inicial. Nenhum estudo anterior na literatura realizou a análise dos valores de glicose salivar associando com a ocorrência de doenças da polpa e do periápice e de tratamentos endodônticos. No entanto, sabe-se que a condição hiperglicêmica inerente ao paciente diabético influencia na recuperação dos tecidos periapicais e no resultado do tratamento do canal radicular (12).

A amilase salivar é uma enzima atuante na hidrólise do amido em dextrina e monossacarídeos que compõem a molécula de glicose (18). No presente estudo transversal, a modelagem estatística de pulpíte, controlando para amilase e glicemia salivar, mostrou que a variável periodontite foi significativa ($p = 0.047$), impactando a análise. O resultado ANOVA revelou que a variação média de amilase salivar foi maior no subgrupo de pacientes portadores de diabetes mellitus com doença periodontal ($p = 0,00439$). Curiosamente, em consonância com os presente resultados, Poole et al. (2019), ao estudar a influência do gene AMY1, gene codificador a Alfa-amilase 561, sobre a microbiota humana, verificou que indivíduos com alto número de cópias do AMY1, possuem elevadas quantidade de *Porphyromonas* e *Prevotella*, bactérias abundantes na doença periodontal (30). Dessa forma, o resultado do presente estudo sugere a hipótese de que altos níveis de amilase salivar estão relacionados com a mudança da microbiota bucal, favorecendo a prevalência de patógenos periodontais. Em associação com elevados níveis de glicose salivar, há maior ocorrência de cáries e problemas endodônticos em fase inicial, sendo essa caracterizada pela

pulpite. Tais evidências são consistentes com o estudo de Tiongco, et al. (2019), que ao analisar o fluido salivar de pacientes portadores de diabetes mellitus e indivíduos saudáveis, observou que a glicose e a amilase salivar foram significativamente maiores entre os diabéticos. Além disso, apenas os parâmetros citados apresentaram correlação positiva com a glicose sanguínea em jejum, significando que quando a glicose sanguínea está elevada, os níveis de glicose e amilase salivar aumentam de forma correspondente, sendo os únicos elementos salivares possíveis de serem utilizados como marcadores diagnósticos não invasivos (18).

Nossos resultados sugerem que pacientes diabéticos com elevados valores de glicose e amilase salivar podem apresentar um quadro de disbiose com maior risco de desenvolver doenças periodontais e agravos para doenças pulpares. Esta é uma hipótese que merece ser avaliada futuramente em um estudo específico para investigar a microbiota oral de pacientes diabéticos, os níveis de amilase salivar e sua relação com condições clínicas de doença periodontal e doenças endodônticas.

A diferença estatística significativa entre gênero e a prevalência de tratamento de canal radicular ($p = 0.001$) observada nos atuais resultados contraria os achados de Falk et al. (1989), que em um estudo com indivíduos diabéticos de longa e curta duração e não diabéticos, encontrou maior porcentagem de dentes tratados com lesão apical em mulheres de longa duração, comparado aos demais grupos (21). No presente estudo houve uma maior quantidade de homens com TCR, em comparação com a quantidade total de mulheres com TCR. O hormônio feminino estrógeno gera uma resposta imunológica mais forte em mulheres quando comparados aos homens, no entanto a medida que esse hormônio diminui com o passar da idade, maiores problemas de saúde sistêmicos e orais se tornam comuns (31). Porém, de maneira geral, pacientes diabéticos apresentam

um pior prognóstico para o tratamento de canal radicular, com um retardo no reparo periapical e maiores chances de perda do TCR (12).

Quanto às limitações do presente estudo pode-se a destacar a diferença na idade entre os indivíduos pertencentes aos grupos diabetes mellitus e controle, tal diferença ocorreu devido ao fato de os indivíduos analisados neste estudo pertencerem a uma amostra de conveniência e o limitado número de pacientes final que compuseram a amostra final, pela não realização de exames completos. As dificuldades encontradas na realização do estudo estão relacionadas, principalmente, à paralisação das atividades curriculares, clínicas e laboratoriais, da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília e Hospital Universitário de Brasília (HUB) devido aos desdobramentos da pandemia ocasionada pelo Coronavírus (COVID-19). Tal fato comprometeu o proposto estudo pela impossibilidade de continuar a realizar as coletas salivares e os demais exames clínicos e radiográficos. Ademais, além da interrupção das atividades, os pacientes diabéticos que compuseram a amostra estudada nesta pesquisa compreendiam grupo de risco para o COVID-19, necessitando maior cuidado nas relações interpessoais, principalmente no atendimento odontológico.

Em suma, o presente estudo traz como principal contribuição relevante à literatura o achado de que pacientes com elevados valores de glicose salivar são mais suscetíveis a manifestações endodônticas e que elevados valores de amilase salivar pode corroborar para a mudança da microbiota bucal, favorecendo periodontite e doenças endodônticas.

Os resultados do presente estudo sugerem que o monitoramento do controle glicêmico por meio do teste de glicose salivar e amilase salivar, especialmente os que foram adaptados, se apresentam como uma alternativa promissora, uma vez que são de simples realização, não evasivos, de baixo custo e eficaz

para avaliação da condição de saúde bucal de pacientes diabéticos em ampla escala. No presente estudo, os testes de glicose e amilase salivar utilizados foram adaptações de testes originalmente utilizados para amostras sanguíneas e outros fluidos corporais. Apesar de não serem exclusivos para amostras salivares, os testes se mostraram eficazes e com resultados relevantes à prática clínica. Apesar de serem testes de baixo custo e fáceis de serem executados, necessitam treinamento adequado do operador.

Assim, o teste de glicose e amilase salivar adaptados são opções promissoras para o diagnóstico e o monitoramento do controle glicêmico e da condição de saúde bucal.

CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo evidenciaram maior prevalência de manifestações endodônticas em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 em comparação com pacientes controles saudáveis. Observou-se que pacientes diabéticos apresentaram maiores chances de ter elevados valores de glicose e amilase salivar. Os testes de glicose e amilase adaptados se mostraram como métodos simples, confiáveis e promissores no controle glicêmico e na avaliação em massa da saúde bucal. Houve uma associação significativa entre glicose salivar, tratamento de canal radicular e demais manifestações endodônticas. Além disso, elevados valores de glicose e amilase salivar revelaram uma possível interferência na microbiota bucal. Em suma, os dados obtidos no presente estudo evidenciam a necessidade de maior atenção por parte dos cirurgiões dentistas quanto aos parâmetros salivares de pacientes diabéticos, visto que estes impactam de forma significativa nos aspectos clínicos relacionados à saúde oral. Ademais, os testes de glicose e amilase

salivar adaptados podem ser métodos simples e promissores para testagem em ampla escala de populações.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao financiamento do estudo pela Universidade de Brasília (UnB), Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal em Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo do Distrito Federal (FAPDF) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico (CNPq), como também pela concessão de bolsa de iniciação científica pelo CNPq nos Editais PIBIC 2019/2020 e 2020/2021 e à Fundação Universidade de Brasília (FUB) no Edital PIBIC 2018/2019 – Programa Institucional de Iniciação Científica (ProIC). Agradecem ao laboratório de análises clínicas Sabin Medicina Diagnóstica pela parceria com o estudo através do Núcleo de Apoio à Pesquisa (NAP). Ademais, agradecem também aos funcionários do Hospital Universitário de Brasília (HuB) pelos serviços prestados durante a realização da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Bruxelas2021 [9:]
2. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. J Endod. 2003;29(6):383-9.
3. NCD Management-Screening DaT. CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS 2019: @who; 2021. 36 p.
4. Organization WH. Global report on diabetes. Genebra2016.
5. Britto LR, Katz J, Guelmann M, Heft M. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. Oral

- Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;96(4):449-52.
6. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balsera D, Fouad AF, Velasco-Ortega E, López-López J. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2016;20(6):1133-41.
 7. Marotta PS, Fontes TV, Armada L, Lima KC, Rôças IN, Siqueira JF, Jr. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *J Endod*. 2012;38(3):297-300.
 8. López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-González J, Segura-Egea JJ. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *J Endod*. 2011;37(5):598-601.
 9. Correia-Sousa J, joanamoraissousa@gmail.com, Madureira AR, Carvalho MF, Teles AM, Pina-Vaz I, et al. Apical periodontitis and related risk factors: Cross-sectional study. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 2021;56(4):226-32.
 10. Moraru AI, Gheorghiiță LM, Dascălu IT, Bătăiosu M, Manolea HO, Agop Forna D, et al. Histological and immunohistochemical study on the dental pulp of patients with diabetes mellitus. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(2):493-9.
 11. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J*. 2005;38(8):564-9.
 12. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*. 2015;48(10):933-51.
 13. Pérez-Losada FL, López-López J, Martín-González J, Jané-Salas E, Segura-Egea JJ, Estrugo-Devesa A. Apical

- periodontitis and glycemic control in type 2 diabetic patients: Cross-sectional study. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(10):e964-e71.
14. Goodson JM, Hartman ML, Shi P, Hasturk H, Yaskell T, Vargas J, et al. The salivary microbiome is altered in the presence of a high salivary glucose concentration. *PLoS One*. 2017;12(3):e0170437.
 15. Brito ACM, Bezerra IM, Borges MHS, Cavalcanti YW, Almeida LFD. Effect of different salivary glucose concentrations on dual-species biofilms of *Candida albicans* and *Streptococcus mutans*. *Biofouling*. 2021;37(6):615-25.
 16. Verhulst MJL, Loos BG, Gerdes VEA, Teeuw WJ. Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:56.
 17. Naseri R, Mozaffari HR, Ramezani M, Sadeghi M. Effect of diabetes mellitus type 2 on salivary glucose, immunoglobulin A, total protein, and amylase levels in adults: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *J Res Med Sci*. 2018;23:89.
 18. Tiongco REG, Arceo ES, Rivera NS, Flake CCD, Policarpio AR. Estimation of salivary glucose, amylase, calcium, and phosphorus among non-diabetics and diabetics: Potential identification of non-invasive diagnostic markers. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2601-5.
 19. Kheirmand Parizi M, Akbari H, Malek-Mohamadi M, Kakoei S. Association of salivary levels of immunoglobulin-a and amylase with oral-dental manifestations in patients with controlled and non-controlled type 2 diabetes. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):175.
 20. Caixeta DC, Aguiar EMG, Cardoso-Sousa L, Coelho LMD, Oliveira SW, Espindola FS, et al. Salivary molecular spectroscopy: A sustainable, rapid and non-invasive monitoring tool for diabetes mellitus during insulin treatment. *PLoS One*. 2020;15(3):e0223461.

21. Falk H, Hugoson A, Thorstensson H. Number of teeth, prevalence of caries and periapical lesions in insulin-dependent diabetics. *Scand J Dent Res.* 1989;97(3):198-206.
22. Lima SM, Grisi DC, Kogawa EM, Franco OL, Peixoto VC, Gonçalves-Júnior JF, et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *Int Endod J.* 2013;46(8):700-9.
23. Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO, Cerchiaro GA, Scavone C, Curi R, et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(8):1037-44.
24. Chakravarthy, PV C. Diabetes mellitus: An endodontic perspective. 2013.
25. Segura-Egea JJ, Cabanillas-Balsera D, Jiménez-Sánchez MC, Martín-González J. Endodontics and diabetes: association versus causation. *Int Endod J.* 2019;52(6):790-802.
26. Limeira FIR, Arantes DC, de Souza Oliveira C, de Melo DP, Magalhães CS, Bento PM. Root Canal Treatment and Apical Periodontitis in a Brazilian Population with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-sectional Paired Study. *J Endod.* 2020;46(6):756-62.
27. Satish BN, Srikala P, Maharudrappa B, Awanti SM, Kumar P, Hugar D. Saliva: A tool in assessing glucose levels in Diabetes Mellitus. *J Int Oral Health.* 2014;6(2):114-7.
28. Dhanya M, Hegde S. Salivary glucose as a diagnostic tool in Type II diabetes mellitus: A case-control study. *Niger J Clin Pract.* 2016;19(4):486-90.
29. Mozaffari HR, Sharifi R, Raygani AV, Sadeghi M, Nikray S, Naseri R. Salivary Profile in Adult Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Case-control Study. *J Pak Med Assoc.* 2019;69(2):190-4.
30. Poole AC, Goodrich JK, Youngblut ND, Luque GG, Ruaud A, Sutter JL, et al. Human Salivary Amylase Gene Copy

Number Impacts Oral and Gut Microbiomes. *Cell Host Microbe*. 2019;25(4):553-64.e7.

31. Coke CJ, Davison B, Fields N, Fletcher J, Rollings J, Roberson L, et al. SARS-CoV-2 Infection and Oral Health: Therapeutic Opportunities and Challenges. *J Clin Med*. 2021;10(1).

Anexos

ANEXO 1

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	<input checked="" type="checkbox"/> (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract <hr/> <input checked="" type="checkbox"/> (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	<input checked="" type="checkbox"/> Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	<input checked="" type="checkbox"/> State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	<input checked="" type="checkbox"/> Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment,

		exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	<input checked="" type="checkbox"/> (a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
Variables	7	<input checked="" type="checkbox"/> Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	<input checked="" type="checkbox"/> For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	<input checked="" type="checkbox"/> Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	<input checked="" type="checkbox"/> Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	<input checked="" type="checkbox"/> Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	<input checked="" type="checkbox"/> (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding <input checked="" type="checkbox"/> (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions

☒(c) Explain how missing data were addressed

☒(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy

☒(e) Describe any sensitivity analyses

Results

Participants	13*	<p>☒(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed</p> <p>☒(b) Give reasons for non-participation at each stage</p> <p>☒(c) Consider use of a flow diagram</p>
Descriptive data	14*	<p>☒(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders</p> <p>☒(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest</p>
Outcome data	15*	☒ Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	☒(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95%

confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included

(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized

(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period

Other analyses	17	<input checked="" type="checkbox"/> Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
----------------	----	--

Discussion

Key results	18	<input checked="" type="checkbox"/> Summarise key results with reference to study objectives
-------------	----	--

Limitations	19	<input checked="" type="checkbox"/> Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
-------------	----	--

Interpretation	20	<input checked="" type="checkbox"/> Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
----------------	----	--

Generalisability	21	<input checked="" type="checkbox"/> Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	<input checked="" type="checkbox"/> Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

NORMAS DA REVISTA

JOURNAL OF APPLIED ORAL SCIENCES (JAOS)

Scopo e política

O periódico **Journal of Applied Oral Science (JAOS)** tem como missão a divulgação dos avanços científicos e

tecnológicos conquistados pelas comunidades odontológica e fonoaudiológica, respeitando os indicadores de qualidade, a fim de que seja assegurada a sua aceitabilidade junto aos pesquisadores da área. Tem como objetivo principal publicar resultados de pesquisas originais no campo das ciências orais, com ênfase em Odontologia, Fonoaudiologia e áreas correlatas.

As submissões de relatos de casos (incluindo séries de casos e protocolos clínicos), comunicações rápidas e cartas ao editor não são aceitas pelo JAOS e os manuscritos de revisão (incluindo revisões sistemáticas) apenas podem ser enviados a convite do editor.

Este periódico adota a licença Creative Commons CC-BY:

“Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.”

1 APRESENTAÇÃO DO MANUSCRITO

1.1 Custos de publicação

Não há cobrança aos autores para submissão nem para processamento dos artigos (APC).

2 DAS NORMAS GERAIS

2.1 Originalidade

Os trabalhos enviados para publicação devem ser originais, não sendo permitida a sua submissão simultânea em outro

periódico, seja este de âmbito nacional ou internacional. O JAOS reserva todo o direito autoral dos artigos publicados, inclusive tradução, permitindo, entretanto, a sua posterior reprodução como transcrição com devida citação de fonte.

2.2 Aceitação de preprints

Um *preprint* é definido como um manuscrito pronto para submissão a um periódico que é depositado em servidores de *preprints* confiáveis antes ou em paralelo à submissão a um periódico. Serão aceitas submissões de trabalhos previamente depositados nesses servidores, os quais serão devidamente avaliados quanto ao reconhecimento e à qualidade pelo JAOS.

No caso de aceitação e publicação do artigo no JAOS, os autores deverão atualizar o registro no servidor *preprint*, informando a referência completa da publicação na revista.

2.3 Repositório de dados

O JAOS **requer** a citação e o referenciamento dos dados, códigos de programas e outros conteúdos subjacentes aos textos dos artigos. Os trabalhos resultantes de pesquisas originais devem ser submetidos com uma nota de rodapé na folha de rosto sobre a disponibilidade de dados, informando se o conjunto de dados está disponível publicamente ou não, e como acessá-lo.

Para garantir total transparência dos dados obtidos, o JAOS exige que os autores declarem que os dados que não forem depositados em repositórios de acesso aberto **deverão** ser disponibilizados aos revisores mediante solicitação.

Para disponibilizar os dados obtidos isso em acordo com as políticas da SciELO, os autores **devem** preencher o formulário de Conformidade com a Ciência Aberta.

Para assegurar a qualidade e o reconhecimento dos dados

gerados, o JAOS recomenda e segue os princípios FAIR (Findable, Accessible, Interoperable and Reusable).

Em princípio, o JAOS recomenda os seguintes repositórios de dados:

SciELO Data - <https://data.scielo.org/>

Figshare - <https://figshare.com/>

Havard Dataverse - <https://dataverse.harvard.edu/>

Data Mendley - <https://data.mendeley.com/>

Zenodo - <https://zenodo.org/>

Repositório de dados científicos da USP
- <https://uspdigital.usp.br/repositorio/>

2.4 Apenas serão aceitas as submissões de trabalhos redigidos em inglês. Da mesma forma, a língua inglesa deverá ser adotada em todos os documentos durante o processo de tramitação dos artigos. O conteúdo dos textos, das citações e das referências dos trabalhos enviados e publicados são de inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião do Editor-Chefe ou Corpo Editorial.

2.5 JAOS tem o direito de submeter todos os manuscritos ao Corpo Editorial, que está completamente autorizado a determinar a conveniência de seu conteúdo para a análise por pares (caso contrário, os manuscritos receberão a decisão de Rejeição Imediata), e decisão subsequente de acordo com a aceitação/ rejeição, ou devolvê-los aos autores com sugestões e modificações no texto e/ou para adaptação às regras editoriais da revista. Nesse caso, o manuscrito será reavaliado pelo Editor-Chefe e Corpo Editorial.

2.6 As datas do recebimento do artigo original e de sua aceitação constarão quando da publicação no JAOS.

2.7 O JAOS é publicado exclusivamente em formato eletrônico.

3 CRITÉRIOS DE ARBITRAGEM

3.1 Pré-Análise: os manuscritos serão submetidos aos Editores-Chefes e Associados para apreciação quanto à adequação ao escopo da revista, prioridade e potencial impacto de publicação e citação, grau de novidade e metodologia. Manuscritos considerados inadequados nesta fase serão rejeitados e devolvidos aos autores, enquanto os manuscritos considerados apropriados seguirão o processo regular de avaliação por pares.

3.2 Revisão técnica: os trabalhos aprovados na pré-análise serão avaliados quanto ao cumprimento das normas de publicação e documentação exigidas na submissão de manuscritos pelo JAOS. Em caso de desacordo com as instruções serão devolvidos aos autores para as devidas adequações antes mesmo de serem submetidos à avaliação pelos Editores Associados e revisores.

3.3 Análise de mérito e conteúdo: os artigos aprovados pelos Editores Associados serão avaliados quanto ao mérito e método científico por no mínimo dois relatores *ad hoc* de unidades distintas à de origem do trabalho, além do Editor-Chefe.

3.3.1 Como parte do processo de avaliação, todos os manuscritos, em todas as roddas de revisão, serão submetidos à análise por software de plágio.

3.3.2 O Editor-Chefe decidirá sobre a aceitação do manuscrito. Quando necessária revisão do original, o manuscrito será devolvido ao autor correspondente para modificação. Uma versão revisada com as alterações efetuadas deverá ser ressubmetida pelos autores e será reavaliada pelo Editor-

Chefe, Editores Associados e revisores conforme a necessidade.

3.4 Após aprovação quanto ao mérito científico, os trabalhos serão submetidos à revisão final da língua inglesa, realizada por profissional autônomo indicado pela revista. Nos casos de inadequação os trabalhos serão encaminhados para os autores para revisão.

3.5 Tanto os revisores quanto os autores, durante o processo de tramitação dos artigos, não são identificados pela outra parte.

4 DA CORREÇÃO DAS PROVAS TIPOGRÁFICAS

4.1 A prova tipográfica do artigo será enviada ao autor correspondente por meio de correio eletrônico em formato PDF para aprovação final.

4.2 O autor disporá de um prazo de 48 horas para correção e devolução do original devidamente revisado, se necessário.

4.3 Apenas pequenas modificações, correções de ortografia e verificação das ilustrações serão aceitas. Modificações extensas implicarão na reapreciação pelos revisores e atraso na publicação do trabalho.

4.4 Se não houver retorno da prova em 48 horas, o Editor-Chefe considerará como final a versão sem alterações.

4.5 A inclusão de novos autores **não é permitida** nesta fase do processo de publicação.

4.6 É de inteira responsabilidade dos autores verificarem o devido uso de seus nomes científicos no manuscrito nem como de suas afiliações.

Forma e preparação de manuscritos

1 APRESENTAÇÃO DO MANUSCRITO

1.1 Estrutura do manuscrito

1.1.1 Página de rosto deverá ser submetida como arquivo suplementar e conter apenas:

- O título do manuscrito em inglês.
- Os nomes dos autores na ordem direta seguido da sua afiliação institucional. Para autores brasileiros as afiliações devem vir em português, em espanhol para latino-americanos e em inglês para as demais nacionalidades.
- Endereço completo do autor correspondente, a quem todas as correspondências devem ser endereçadas, incluindo telefone e endereço de e-mail.
- Informação sobre o depósito do manuscrito em um servidor de *preprints*, quando for o caso, indicando o endereço de acesso e número DOI, se requeridos (anexar o formulário de Conformidade com a Ciência Aberta). Citação e referenciamento dos dados de pesquisa especificando o repositório e o

número DOI (anexar o formulário de Conformidade com a Ciência Aberta).

- Nota obrigatória informando se o manuscrito é derivado de dissertações ou teses e seu respectivo endereço de acesso quando disponível.

1.1.2 Texto

- O artigo deverá ser previamente traduzido ou revisado quanto à língua inglesa por empresa ou profissional autônomo que assegurem a qualidade do texto. Autores que tenham a língua inglesa como nativa deverão apresentar declaração na qual se responsabilizam pela redação.
- Título do trabalho em inglês.
- Resumo estruturado der no máximo 300 palavras em parágrafo único, contendo as seguintes subseções: breve introdução, objetivo, material e métodos, resultados e conclusões.
- Palavras-chave: correspondem às palavras ou expressões que identificam o conteúdo do artigo). Para determinação das palavras-chave os autores deverão consultar a lista de assuntos do MeSh e os Descritores em Ciências da Saúde - DeCS. Deve-se usar ponto final para separar as palavras-chave, que devem ter a primeira letra da primeira palavra em letra maiúscula. Ex: Dental implants. Fixed prosthesis. Photoelasticity. Passive fit.
- Introdução: resumo do raciocínio e a proposta do estudo, citando somente referências pertinentes. Estabelecer a hipótese do trabalho.
- Metodologia: o material e os métodos são apresentados com detalhes suficientes para permitir

a confirmação das observações. Incluir cidade, estado e país de todos os fabricantes depois da primeira menção dos produtos, instrumentais, softwares, equipamentos, etc. Métodos publicados devem ser referenciados e discutidos brevemente, exceto se modificações tenham sido feitas. Indicar os métodos estatísticos utilizados, se aplicável. Consultar o item 3 para princípios éticos e registro de ensaios clínicos.

- Resultados: devem ser apresentados em uma sequência lógica no texto, com tabelas e ilustrações. Não repetir no texto todos os dados das tabelas e ilustrações, enfatizando somente as observações importantes. Utilizar o mínimo de tabelas e ilustrações possível.
- Discussão: enfatizar os aspectos novos e importantes do estudo contextualizando com observações de investigações prévias. Não repetir em detalhes dados ou informações citadas na introdução ou resultados. Apontar as implicações de seus achados e suas limitações.
- Conclusão(ões): Listar sucintamente as conclusões que podem ser extraídas da pesquisa. Não apenas reafirmar os resultados, mas estabelecer conclusões pertinentes aos objetivos e justificadas pelos dados. Na maioria das situações, as conclusões são verdadeiras apenas para a população do experimento.
- Agradecimentos (quando houver): agradeça a pessoas que tenham contribuído de maneira significativa para o estudo. Especifique auxílios

financeiros citando o nome da organização de apoio de fomento e o número do processo.

- Referências (ver item 2.3)

2 NORMALIZAÇÃO TÉCNICA

O manuscrito deve ser digitado com: espaçamento de 1,5, fonte Arial, tamanho 11, 3 cm de margem de cada um dos lados, papel A4, perfazendo um total de, no máximo, 12 páginas.

2.1 Ilustrações e Tabelas

2.1.1 As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, quadros etc.), serão consideradas no texto como figuras, sendo limitadas ao mínimo indispensáveis e devem ser adicionadas em arquivos separados, numeradas consecutivamente em algarismos arábicos segundo a ordem em que aparecem no texto.

2.1.2 As ilustrações deverão ser inseridas no texto do Word, mas anexadas separadamente como arquivos durante a submissão do artigo. Devem apresentar formato .tiff, ou .jpg, com no mínimo 300 dpi de resolução e 10 cm de largura.

2.1.3 As tabelas deverão ser logicamente organizadas, numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. A legenda será colocada na parte superior das mesmas. As tabelas deverão ser abertas nas laterais direita e esquerda, omitindo-se as linhas internas horizontais e verticais e, também, qualquer sombreamento ou cor. As tabelas deverão ser enviadas em formato .xls.

2.1.4 As legendas das ilustrações e os títulos das tabelas deverão ser claros, concisos e localizados ao final do trabalho em forma de lista separada e precedidas da numeração correspondente.

2.1.5 As notas de rodapé de ilustrações e tabelas serão indicadas por asteriscos e restritas ao mínimo indispensável.

2.2 Citação de autores

A citação dos autores no texto poderá ser feita de duas maneiras:

1) Somente numérica: ... and interfere with the bacterial system and tissue system^{3,4,7-10}. As referências devem ser citadas em ordem crescente no parágrafo.

2) ou alfanumérica:

- Um autor: Gatewood³¹ (2012)
- Dois autores: Cotti and Mercurio¹⁹ (2016)
- Três autores: Azar, Safi, Nikaein²⁷ (2012)
- mais que três autores: Gealh, et al.²⁸ (2014)

2.3 Referências

As Referências deverão obedecer aos requisitos "Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals - Vancouver", para a submissão de manuscritos a revistas biomédicas - disponível no seguinte endereço eletrônico:

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

2.3.1 Toda referência deverá ser citada no texto. Elas devem ser ordenadas de acordo com sua apresentação no texto e numeradas sequencialmente em ordem crescente. As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados deverão estar de acordo com o padrão MEDLINE.

2.3.2 Não incluir comunicações pessoais e materiais bibliográficos sem data de publicação na lista de referências.

2.3.3 Teses, dissertações, monografias e resumos não serão aceitos como referências.

2.3.4 Evitar ao máximo referências a publicações em línguas que não a inglesa (se incluídas, limitar a um número máximo de 3). O título traduzido em inglês deve ser citado entre colchetes e o idioma original inserido no final da referência.

2.3.5 Listar os nomes dos 6 primeiros autores do trabalho; excedendo este número, os 6 primeiros autores do trabalho devem ser citados, seguidos pela expressão ", et al.", não escrita em itálico e acompanhada por ponto final. Ex: Cintra LT, Samuel RO, Azuma MM, Ribeiro CP, Narciso LG, Lima VM, et al.

2.3.6 Não ultrapassar a citação de 40 referências.

Exemplos de referências:

Livro

Preedy VR, organizator. Fluorine: chemistry, analysis, function and effects. London: Royal Society of Chemistry; 2015.

Capítulo de Livro

Buzalaf CP, Leite AL, Buzalaf MA. Fluoride metabolism. In: Preedy VR, organizator. Fluorine: chemistry, analysis, function and effects. London: Royal Society of Chemistry; 2015. p. 54-72.

Artigo de periódico

Gorduysus M, Nagas E, Torun OY, Gorduysus O. A comparison of three rotary systems and hand instrumentation technique for the elimination of *Enterococcus faecalis* from the root canal. Aust Endod J. 2011;37(3):128-33.

Artigo de periódico com idioma original que não o inglês

Merz WA. Die Streckenmessung an gerichteten Strukturen im Mikroskop und ihre Anwendung zur Bestimmung von Oberflächen-Volumen-Relationen im Knochengewebe [Distance measurement of directed structures in the microscope and its use in the determination of surface and volume relationship in bone tissue]. Mikroskopie. 1968;22(5):132-42. German.

Artigo de periódico exclusivamente na Internet (com identificador eletrônico)

Rudolph H, Ostertag S, Ostertag M, Walter MH, Luthardt RG, Kuhn K. Reliability of light microscopy and a computer-assisted replica measurement technique for evaluating the fit of dental copings. J Appl Oral Sci [Internet]. 2018[cited 2017 Dec 12];26:e20160590. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-7757-2016-0590>

Artigo de periódico com DOI

Wagner F, Strasz M, Traxler H, Schicho K, Seemann R. Evaluation of an experimental oblique plate for osteosynthesis of mandibular condyle fractures. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2017;124(6):537-41. doi: 10.1016/j.oooo.2017.09.004

Artigo de periódico Epub ahead of print/In press/Forthcoming

Cavalla F, Letra A, Silva RM, Garlet GP. Determinants of periodontal/periapical lesion stability and progression. J Dent Res. Forthcoming 2020. doi: [10.1177/0022034520952341](https://doi.org/10.1177/0022034520952341)

Preprint

Weissheimer T, Só MV, Alcalde MP, Cortez JB, Rosa RA, Vivan RR, et al. Evaluation of mechanical properties of coronal flaring nickel-titanium instruments. Research Square rs-49258/v1 [Preprint]. 2020 [cited 2020 Sept 2]. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-49258/v1>

Dados de pesquisa

Mazzi-Chaves JF, Silva-Sousa YT, Leoni GB, Silva-Sousa AC, Estrela L, Estrela C, et al. Micro-computed tomographic assessment of the variability and morphological features of root canal system and their ramifications [dataset]. 2020 Feb 11 [cited 2020 Sept 2].

In: figshare [Internet]. London: Digital Science. 416.15 KB. Available from: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.11839527.v1>

Artigos com mais de 6 autores:

Citam-se até os 6 primeiros seguidos da expressão " ,et al."

Grubbs V, Plantinga LC, Crews DC, Bibbins-Domingo K, Saran R, Heung M, et al. Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:711-7

Volume com suplemento e/ou Número Especial

Davisdson CL. Advances in glass-ionomer cements. J Appl Oral Sci. 2006;14(sp. Issue):3-9.

A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.

3 PRINCÍPIOS ÉTICOS E REGISTROS DE ENSAIOS CLÍNICOS

3.1 Procedimentos experimentais em animais e humanos. O periódico JAOS endossa os princípios incorporados na Declaração de Helsinkí e insiste que todas as pesquisas que envolvam seres humanos publicadas nesta Revista, sejam conduzidas em conformidade com esses princípios e com outros similares dispostos nos respectivos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições de origem dos autores. No caso de experimentos com animais, estes devem seguir os mesmos princípios de ética envolvidos. Em experimentos que envolvam procedimentos cirúrgicos

em animais, os autores devem descrever na seção de Metodologia, as evidências de que a dosagem anestésica produziu efeito adequado e por tempo necessário para a condução do ato cirúrgico. Todos os experimentos com humanos ou animais devem vir acompanhados de descrição, na seção de Material e Métodos, de que o estudo foi aprovado pelos respectivos órgãos que gerenciam a Ética em Pesquisa nas suas instituições de origem.

3.1.1 Artigos apresentando **estudos experimentais em humanos ou animais** deverão **obrigatoriamente** vir acompanhados de documento comprobatório da aprovação pelo Comitê de Ética.

3.1.2 Artigos apresentando estudos em animais deverão obrigatoriamente vir acompanhados de Checklist ARRIVE devidamente preenchido. O documento está disponível no link a seguir:

<https://mc04.manuscriptcentral.com/societyimages/jaos-scielo/ARRIVEChecklist.docx>

3.1.3 Relatórios emitidos em língua que não inglês, espanhol e português devem ser traduzidos para o inglês.

3.2 Registros de Ensaio Clínicos

O periódico JAOS apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional sobre estudos clínicos com acesso aberto.

Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham o registro, em uma das plataformas de ensaios clínicos, validadas pelos critérios estabelecidos pela OMS e pelo ICMJE. A OMS define Ensaio Clínico como "qualquer estudo de pesquisa que prospectivamente designa participantes humanos ou grupos de humanos para uma ou mais intervenções relacionadas à saúde para avaliar os efeitos e os resultados de saúde. Intervenções incluem, mas não se restringem a farmacos, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, procedimentos radiológicos, dispositivos, tratamentos comportamentais, mudanças no processo de cuidado, cuidado preventivo etc."

3.2.1 Os artigos que envolvam ensaios clínicos (clinical trials) em voluntários humanos deverão ser enviados acompanhados de dois documentos suplementares **obrigatórios**:

- checklist do CONSORT 2010 (<http://www.consort-statement.org/>)
- comprovante de número de registro da pesquisa em base que atenda às exigências da OMS e do ICMJE.
- Sugestões para autores brasileiros: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>
- Sugestão para autores brasileiros ou de outras nacionalidades: <http://www.controlled-trials.com/> (ISRCTN) ou <http://prsinfo.clinicaltrials.gov/>.

3.2.2 As pesquisas por meio de questionários também deverão ser enviadas conforme o item supracitado.

3.3 Revisões Sistemáticas

As Revisões Sistemáticas **SOMENTE DEVEM SER SUBMETIDAS A CONVITE DO JAOS**. Ainda assim, apenas serão recebidas submissões de Revisões Sistemáticas de qualquer natureza (Tradicionais, Overviews, Umbrella Reviews e Scoping Reviews) desde que cumpram 2 requisitos **obrigatórios**:

- A publicação prévia do protocolo de pesquisa da Revisão Sistemática em periódico científico ou o comprovante de número de registro prévio do protocolo da Revisão Sistemática em Plataforma online específica para este fim. **Não serão aceitas submissões com data de registro posterior à data da submissão do artigo ao JAOS**. Para o registro da Revisão Sistemática, sugere-se:
 - PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero>) International Prospective Register of Systematic Reviews)
 - Open Science Framework (<https://osf.io>)
 - Joanna Briggs Institute (<https://joannabriggs.org/>)
 - Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>)
 - Checklist PRISMA devidamente preenchido (<http://www.prisma-statement.org/>), incluindo todas as suas extensões em casos particulares.

3.4 O Editor-Chefe e o Conselho Editorial se reservam o direito de recusar artigos que não demonstrem evidência clara de que esses princípios foram seguidos ou cujos

métodos empregados forem considerados inapropriados para o uso de humanos ou animais.

4 OUTRAS QUESTÕES SERÃO RESOLVIDAS PELO EDITOR-CHEFE E CONSELHO EDITORIAL

Envio de manuscritos

1 SUBMISSÃO DO TRABALHO

1.1 Os manuscritos deverão ser submetidos por meio do endereço: <https://mc04.manuscriptcentral.com/jaos-scielo>

1.2 O **arquivo original** contendo o manuscrito deve ser submetido **sem a identificação** dos autores e afiliações. A folha de rosto deverá ser submetida como arquivo suplementar (Title page) contendo o nome dos autores, afiliações e endereço para correspondência.

1.3 A folha de rosto deverá ser submetida como arquivo suplementar (Title page) contendo o nome dos autores, afiliações, endereço para correspondência, citação e referenciamento do repositório de dados e endereço do servidor de preprint (quando requerido) e nota obrigatória quando o manuscrito for derivado de dissertação/tese.

1.4 As figuras devem ser submetidas como arquivos

suplementares de acordo com as especificações do item 2.1 sobre forma e preparação dos manuscritos.

1.5 As tabelas devem ser preparadas em formato Excel e devem ser submetidas como arquivos suplementares.

1.6 Documentos comprobatórios: Registro do Comitê de Ética, Registro de ensaios clínicos, CONSORT Checklist, ARRIVE Checklist e registro PROSPERO deverão ser submetidos como arquivos suplementares obrigatórios.

1.7 O comprovante de revisão da língua inglesa (termo de responsabilidade assinado ou comprovante emitido por empresa) deverá ser submetido como arquivo obrigatório.

1.8 O formulário de submissão, assinado por TODOS os autores, deve ser submetido como arquivo obrigatório.

1.9 Formulário sobre Conformidade com a Ciência Aberta **DEVE** ser submetido como arquivo suplementar.

1.10 O JAOS requer a inclusão do número de registro ORCID dos autores para submissão dos manuscritos. Todos os autores devem associar o número de registro no ORCID ao seu perfil no ScholarOne.