



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Odontologia

Trabalho de Conclusão de Curso

**Avaliação da relação da HbA1c e o tempo de diagnóstico da Diabetes Mellitus Tipo 2 sobre
o estágio da periodontite**

Sara Emilly Gonçalves Mesquita

Brasília, 20 de janeiro de 2025

Sara Emily Gonçalves Mesquita

Avaliação da relação da Hemoglobina Glicada e o tempo de diagnóstico da Diabetes Mellitus Tipo 2 sobre o estágio da periodontite

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

Orientadora: Maria do Carmo Machado Guimarães

Coorientadora: Larissa Costa de Moraes Pessôa

Brasília, 2025

Sara Emily Gonçalves Mesquita

Avaliação da relação da HbA1c e o tempo de diagnóstico da Diabetes Mellitus Tipo 2 sobre o estágio da periodontite

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

Data da defesa: 20 de janeiro de 2025.

Banca examinadora:

Presidente (Orientadora): Profa. Dra. Maria do Carmo Machado Guimarães;

Membro 1: Profa. Dra. Valéria Martins de Araújo Carneiro;

Membro 2: Profa. Dra. Bruna Frizon Greggianin;

Membro Suplente: Profa. Josy Lorena Peres da Silva Vilarinho.

Profa. Dra. Maria do Carmo Machado Guimarães

Profa. Dra. Valéria Martins de Araújo Carneiro

Profa. Dra. Bruna Frizon Greggiani

*Dedico este trabalho, primeiramente, a Deus, por
Sua infinita misericórdia em guiar cada passo da
minha trajetória acadêmica e de vida.*

*Aos meus pais, pelo amor incondicional, pelo
cuidado e apoio em todos os momentos desta
caminhada.*

*E, de forma ímpar, aos meus pacientes. Em especial,
aos participantes do Projeto de Diabetes, que
confiaram em mim e permitiram que eu fizesse
parte de suas jornadas por meio do cuidado. A vocês
dedico meus esforços,*

aprendizados e dedicação diária.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus e a Virgem Santíssima por me abençoarem com a graça de viver esta experiência tão especial e enriquecedora, que marcou minha trajetória acadêmica e pessoal. Foi em Sua infinita sabedoria, força e amor que encontrei coragem para enfrentar os desafios, serenidade para superar as dificuldades e inspiração para celebrar cada conquista. Sem Sua luz, proteção e misericórdia, nada disso teria sido possível. Com o coração repleto de gratidão, entrego este momento a Vós.

Aos meus pais, Vanildes e Celson Ricardo, que de forma especial e única que me ensinaram a nunca desistir dos meus sonhos e lutar por eles. Gratidão por terem batalhado tanto para me proporcionarem o melhor dos mundos para que eu permanecesse na caminhada e na luta pelos meus objetivos. A eles minha eterna gratidão por jamais terem me desamparado nem se esquivado de suas responsabilidades.

Aos meus colegas de curso, que através de suas vidas proporcionaram momentos felizes e ricos em aprendizados.

As minhas amigas de curso, Ana e Rafaela, que foram muito além do que eu poderia imaginar no início dessa árdua jornada. Vocês foram apoio, amor e força nos momentos desafiadores. Obrigada por serem tanto e por permitirem que partilhássemos não apenas os desafios diários, mas também de tantas conquistas e alegrias.

Em especial, a minha dupla Amanda, que foi um uma grande parceira não apenas no âmbito acadêmico, mas também na vida. Desde o início, foi além de uma dupla de trabalho, mas fonte contante de inspiração, força, dedicação, inteligência e, sobretudo, de amizade verdadeira. Juntas enfrentamos e superamos os maiores desafios desta longa jornada. Obrigada por estar aqui e permanecer sendo apoio, obrigada por compartilhar das risadas mais sinceras, os surtos e choros. Não há dúvidas de que encontrei uma amiga para a vida toda.

As minhas amigas de vida, que tantas vezes foram um refúgio de descanso, apoio e motivação. Meu mais sincero agradecimento por estarem presentes e tornarem tudo mais leve.

A minha orientadora, Maria do Carmo Guimarães, por ter oferecido muito além de uma docência de excelência, essencial para concretização deste trabalho e chave para o

encerramento desta etapa. Agradeço de forma especial pelos ensinamentos, conselhos, paciência, dedicação e disponibilidade que fizeram a diferença nesta trajetória acadêmica e pessoal.

A minha coorientadora, Larissa Costa, obrigada pela orientação dedicada e pelas ricas contribuições ao longo deste trabalho. Seu apoio e conhecimento foram fundamentais.

A Mariana Caldas de Oliveira Mattos, minha futura colega de profissão, meu mais sincero agradecimento pela sua dedicação durante a elaboração deste trabalho. Sua contribuição foi fundamental para obtivéssemos um trabalho de qualidade.

A Universidade de Brasília e, em especial, aos professores do Departamento de Odontologia, pela entrega de um curso de qualidade mesmo diante todas as adversidades.

Aos meus familiares, amigos e todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para esta jornada. Deixo aqui minha eterna gratidão, vocês foram peças fundamentais para que eu chegasse até aqui. Este trabalho é, também, um reflexo de tudo que construímos juntos.

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

Carl G. Jung

RESUMO

Introdução: A relação bidirecional entre periodontite e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é amplamente reconhecida pelos impactos negativos de que uma condição exerce sobre a outra. A periodontite é uma doença inflamatória crônica associada ao biofilme disbiótica, caracterizada a perda dos tecidos de suporte dentário. A DM2 distúrbio metabólico caracterizado pela hiperglicemia, é vinculada como fator de risco para periodontite pois pode exacerbar a inflamação periodontal. Os níveis séricos de hemoglobina glicada (HbA1c) são indicadores-chave do controle glicêmico da Diabetes Mellitus (DM), sendo valores $\geq 6,5\%$ indicativos de diabetes. De acordo com a nova classificação das doenças periodontais e peri-implantes de 2018, níveis HbA1c $\geq 7\%$ alteram o grau da periodontite.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre os níveis de HbA1c e o tempo de diagnóstico da DM2, e a influência sobre o estágio da periodontite, conforme a Nova Classificação das Doenças Periodontais.

Material e métodos: Estudo transversal realizado com 90 indivíduos, sendo 57 com DM2 (DM) e 33 controles (CT). O grupo DM foi estratificado em subgrupos de acordo com o tempo de diagnóstico da DM2 em DM-1 (≤ 1 ano), DM-2 (2-9 anos) e DM-3 (≥ 10 anos). Os parâmetros clínicos periodontais, como sangramento à sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC) e, dados metabólicos, como HbA1c, glicemia em jejum (GJ), perfil lipídico e proteína C reativa (PCR), foram coletados e analisados estatisticamente.

Resultado: Pacientes com DM2 apresentaram níveis significativos estatisticamente maiores de idade, circunferência abdominal (CC), GJ, HbA1c, triglicerídeos (TGL), e proteína C reativa (PCR) em comparação ao grupo controle ($p < 0,05$). Os níveis de HbA1c aumentaram com o tempo de diagnóstico da DM2, indicando piora no controle glicêmico. Parâmetros periodontais, como SS, PS e NIC, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos CT e DM. Porém no subgrupo DM-3, em que os níveis de HbA1c eram mais elevados, demonstraram maior gravidade periodontal.

Conclusão: Os resultados indicaram que, embora os níveis de HbA1c fossem mais elevados em pacientes com maior tempo de diagnóstico da DM2, não houve correlação estatisticamente significativa entre HbA1c e a gravidade e progressão da periodontite, conforme a Nova Classificação. A interação entre DM2 e DP é complexa, influenciada por fatores como obesidade e inflamação sistêmica, destacando a necessidade de estudos mais robustos para elucidar essa relação.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2; HbA1c; Periodontite; Doença periodontal; Tempo de diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: The bidirectional relationship between periodontitis and type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is widely recognized for the negative impacts each condition has on the other. Periodontitis is a chronic inflammatory disease associated with dysbiotic biofilm, characterized by loss of tooth-supporting tissues. T2DM, a metabolic disorder characterized by hyperglycemia, is linked as a risk factor for periodontitis as it can exacerbate periodontal inflammation. Serum levels of glycated hemoglobin (HbA1c) are key indicators of glycemic control in DM, with values $\geq 6.5\%$ indicative of diabetes. According to the new classification of periodontal and peri-implant diseases from 2018, HbA1c levels $\geq 7\%$ alter the severity of periodontitis.

Objective: The aim of this study was to evaluate the relationship between HbA1c levels and the duration of T2DM diagnosis, and their influence on the stage of periodontitis according to the New Classification of Periodontal Diseases.

Material and methods: A cross-sectional study was conducted with 90 individuals, including 57 with T2DM (DM) and 33 controls (CT). The DM group was stratified into subgroups based on the duration of T2DM diagnosis: DM-1 (≤ 1 year), DM-2 (2-9 years), and DM-3 (≥ 10 years). Periodontal clinical parameters such as probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), and bleeding on probing (BOP), and metabolic data including HbA1c, fasting blood glucose (FBG), lipid profile, and C-reactive protein (CRP), were collected and statistically analyzed.

Results: Patients with T2DM showed statistically significantly higher levels of age, waist circumference (WC), FBG, HbA1c, triglycerides (TG), and C-reactive protein (CRP) compared to the control group ($p < 0.05$). HbA1c levels increased with the duration of T2DM diagnosis, indicating worse glycemic control. Periodontal parameters such as BOP, PD, and CAL did not show significant differences between CT and DM groups. However, in the DM-3 subgroup where HbA1c levels were higher, there was greater severity of periodontitis.

Conclusion: The results indicated that although HbA1c levels were higher in patients with longer T2DM duration, there was no statistically significant correlation between HbA1c and the severity and progression of periodontitis according to the New Classification. The interaction between T2DM and periodontitis is complex, influenced by factors such as obesity and systemic inflammation, highlighting the need for more robust studies to elucidate this relationship.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus;; HbA1c; Periodontitis; Periodontal disease; Duration of diagnosis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
1.1 A FISIOPATOLOGIA DA DIABETES MELLITUS TIPO 2 E A INFLAMAÇÃO METABÓLICA	15
1.2 ALTERAÇÕES MICRO E MACROVASCULARES DA DIABETES	17
1.3 A DIABETES MELLITUS E A CURA TECIDUAL.....	20
1.4 PATOGENIA DA DOENÇA PERIODONTAL.....	20
1.5 INTER-RELAÇÃO ENTRE A DIABETES E A DOENÇA PERIODONTAL.....	22
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	27
2.1 DIRETRIZES ÉTICAS	27
2.2 PARTICIPANTES E GRUPOS DE ESTUDO.....	28
2.3 DADOS CLÍNICOS E RADIOGRÁFICOS PERIODONTAIS	29
2.4 FATORES RELACIONADOS A DIABETES	32
2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
3 RESULTADOS	33
3.1 ANÁLISE DO PERFIL DOS PACIENTES	33
3.2 TESTES DE CORRELAÇÃO ENTRE TODA A AMOSTRA	34
3.3 HbA1c E PCR ENTRE OS SUBGRUPOS DE PACIENTES EM RELAÇÃO AO TEMPO DE DIAGNÓSTICO DE DIABETES.....	35
3.4 ANÁLISE DESCRITIVA DO SUBGRUPO DM-3	37

3.5	TESTES DE CORRELAÇÃO EM PACIENTES DO SUBGRUPO DM-3	38
3.6	TESTES DE COMPARAÇÃO EM PACIENTES DO SUBGRUPO DM-3.....	39
4	DISCUSSÃO	42
5	CONCLUSÃO -	46
	REFERÊNCIAS	47
	ANEXOS	53

1. INTRODUÇÃO

A relação entre a periodontite e a diabetes é bem descrita na literatura, especialmente no contexto da Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), descrita como uma interação de característica bidirecional, em que uma doença influencia a outra. [1,2]

A periodontite consiste em uma doença inflamatória, crônica e multifatorial com desenvolvimento associado ao biofilme disbiótico e caracterizado pela perda progressiva dos tecidos periodontais de suporte do dente, em consequência de uma reação inflamatória local desregulada [1,3,4]. O diagnóstico clínico comumente utilizado para periodontite é o nível de inserção clínica (NIC) detectável ≥ 2 dentes não adjacentes, ou NIC ≥ 3 mm com bolsa periodontal > 3 mm detectável em ≥ 2 dentes, atribuídas exclusivamente a causas que estejam relacionadas à periodontite [3,5].

A Diabetes Mellitus (DM) constitui uma desordem metabólica que envolve alterações nos níveis de glicose no sangue, resultando em hiperglicemia [4,6]. Quanto à etiologia, as formas mais comuns da diabetes são a Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) e a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). A DM1, também conhecida como insulino-dependente deve-se a uma falha na produção de insulina decorrente da destruição autoimune das células β (beta), células-produtoras de insulina, levando à deficiência absoluta, incluindo a diabetes autoimune latente na idade adulta. Enquanto a DM2, forma mais prevalente da doença, ocorre devido à perda progressiva da secreção adequada de insulina pelas células β , associada à resistência e redução da reatividade das células à insulina. Conseqüentemente, ocorre redução da capacidade de transferir a glicose da circulação para as células. No entanto, há outros tipos específicos de diabetes, como síndromes de diabetes monogênicas (diabetes neonatal e diabetes de início na maturidade dos jovens), doenças do pâncreas exócrino (como fibrose cística e pancreatite), diabetes induzido por drogas ou produtos químicos (como o uso de glicocorticoides, tratamento de HIV/AIDS ou após transplante de órgãos) e diabetes mellitus gestacional, diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gravidez e não claramente evidente antes da gestação [6–8].

De acordo com a 10ª edição do Atlas de Diabetes da IDF do ano de 2021, estimou-se que cerca de 537 milhões de adultos na faixa etária entre 20 e 79 anos viviam com diabetes, equivalente a mais de 10% da população adulta global, estimando-se o total 783 milhões até

2045. Dados mais alarmantes relatam que cerca de 240 milhões de pessoas vivem com a diabetes não diagnosticada [9].

Os níveis de hemoglobina glicada ou hemoglobina A1c (HbA1c) expressam em porcentagem as hemoglobinas que possuem moléculas de glicose absorvidas e, portanto, permitem monitorar o controle glicêmico de três em três meses, uma vez que o tempo médio de vida dos eritrócitos é de 120 dias. De acordo com os critérios estabelecidos pela *American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes 2016*, níveis de HbA1c $\geq 6,5\%$ indicam diabetes estabelecido [1,6,10]. Vale reforçar que se trata de uma medida indireta da glicemia, que sofre interferência de algumas situações, tais como anemias, hemoglobinopatias e uremia, nas quais é preferível diagnosticar o estado de tolerância à glicose com base na dosagem glicêmica direta. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a confirmação do diagnóstico de DM requer repetição dos exames alterados, para confirmação em segunda amostra de sangue, na ausência de sintomas inequívocos de hiperglicemia.

Logo, os processos moleculares que controlam a produção e a liberação de insulina, assim como a maneira como os tecidos respondem, necessitam de regulação rigorosa. Falhas em qualquer um desses mecanismos pode resultar em um desequilíbrio metabólico que contribui para o desenvolvimento da DM2. Os fatores de risco, tanto modificáveis quanto não modificáveis, para desenvolvimento da doença são genéticos, ambientais e metabólicos. Inter-relacionados, contribuem para sua alta prevalência. [11]

A relação entre periodontite e DM2 foi primeiro estabelecida em estudos na comunidade de índios Pima, na década de 1990, na qual era relatada a maior incidência de DM não insulino-dependentes do mundo. Um estudo longitudinal determinou a prevalência e incidência da doença periodontal e sua relação com a DM não insulino-dependentes. Nesse estudo, o diagnóstico da diabetes foi estabelecido quando a concentração de glicose plasmática, medida duas horas após a ingestão de 75g de carboidrato, momento em que esta excedia 11,1mmol/L, conforme os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS). A data de diagnóstico foi definida de acordo com resultados obtidos durante os exames bienais e na análise de registros clínicos. A classificação da gravidade da doença periodontal foi realizada com base em critérios clínicos e radiográficos. Clinicamente, considerou-se a perda dentária como indicativo de doença periodontal, que era a principal causa de perda dentária nessa população. Radiograficamente, a gravidade foi avaliada pela porcentagem de perda óssea

alveolar. Os resultados apresentados pelo estudo relatado indicaram a prevalência significativamente maior nos indivíduos com DM em comparação aos sem diabetes. Além disso, essa prevalência foi de 94% naqueles com 55 anos ou mais, independentemente da presença de diabetes. Portanto, demonstram que a diabetes e idade são fortes preditores para o desenvolvimento da DP, apesar de comum em pessoas não diabéticas, o risco é aumentado em pacientes com diagnóstico de DM2 [1,12].

O Relatório do consenso do grupo de trabalho 2 do Workshop Mundial sobre a Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares destaca fatores de risco reconhecidos da Doença Periodontal (DP). Entre esses, o tabagismo (número de cigarros por dia) e o controle metabólico do diabetes (mensuração da hemoglobina glicada), que atuam como fatores modificadores do grau da periodontite, influenciando a suscetibilidade do indivíduo. Além disso, ambos são considerados fatores de risco ao desenvolvimento da DM [3,5]. A periodontite é a sexta complicação mais comum de ambas as formas de DM, mesmo que a maioria dos estudos estejam relacionados com DM2 [13]. As complicações decorrentes do diabetes são consequências dos altos níveis de glicose que desencadeiam efeitos moleculares e celulares, que resultam em estresse oxidativo, regulação positiva de repostas pró inflamatórias e alterações vasculares. Conseqüentemente, a hiperglicemia pode refletir nos tecidos periodontais, sendo prejudicial na reparação de tais tecidos e aumentando a perda de inserção periodontal, principalmente exacerbando a inflamação [1]. Estudos identificaram que o diabetes representa um fator de risco para a periodontite, aumentando em três vezes o risco para periodontite em comparação a indivíduos não diabéticos [6].

Da mesma forma, a periodontite não apresentará somente consequências sobre a cavidade bucal, tendo como resultado os efeitos orais, mas é importante considerar os efeitos sistêmicos que a periodontite pode expressar potencialmente [3,5]. Há evidências que embasam o impacto da doença periodontal no diabetes, principalmente no efeito negativo no controle glicêmico, em que pacientes com periodontite possuem níveis mais altos de HbA1c do que pacientes periodontalmente saudáveis. Somado a isso, pacientes com periodontite possuem maior probabilidade de serem diagnosticados como pré-diabéticos e diabéticos [6,14]. Kim et al., 2020, concluíram que o tratamento periodontal não cirúrgico e a manutenção periodontal podem ajudar a controlar os níveis de HbA1c em pacientes com DM2 [11]. Adicionalmente, a periodontite está vinculada a um aumento no risco de avanço da HbA1c e diabetes [16].

A atual Classificação de Condições e Doenças peri-implantares 2018 utiliza os níveis de HbA1c dos pacientes como modificador de grau da periodontite [5]. O estudo de Banjar et al., 2023, ao investigar se os níveis de HbA1c aumentavam de acordo com a gravidade da periodontite, através do estágio da doença, e vice-versa, verificaram que a associação entre os níveis médios de HbA1c e a doença periodontal foi mais evidente em pacientes diagnosticados em estágios III/IV de periodontite grave com potencial adicional para perda óssea e periodontite avançada com perda óssea extensiva, respectivamente [14].

No entanto, outros parâmetros relacionados ao controle do DM2 não foram considerados na análise de fator de risco dentro da classificação mais atual. Dessa forma, há estudos que demonstraram relação estatística significativa entre a duração de hiperglicemia e a gravidade da inflamação periodontal [13,14].

O objetivo deste trabalho foi avaliar a relação entre os níveis de HbA1c e o tempo de diagnóstico do DM2 sobre o estágio da periodontite, de acordo com a Nova Classificação das Doenças Periodontais e Peri-implantares de 2018, com o intuito de compreender como condições metabólicas influenciam a progressão da periodontite por meio da sua gravidade em pacientes com DM2, em diferentes durações da doença. Parte-se da hipótese de que níveis mais elevados de HbA1c e maior tempo de diagnóstico do DM2 estão associados a estágios e graus mais avançados de periodontite, sugerindo que o controle metabólico inadequado e o tempo de exposição à hiperglicemia influenciam diretamente a gravidade da doença periodontal. Dessa forma, o estudo buscou contribuir para o melhor entendimento da alteração na classificação da doença e, assim, aperfeiçoar o manejo clínico destes pacientes, as estratégias de prevenção e o tratamento que considerem o indivíduo sistemicamente interligado.

2. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 A FISIOPATOLOGIA DA DIABETES MELLITUS TIPO 2 E A INFLAMAÇÃO METABÓLICA

A Diabetes Mellitus constitui um conjunto de diferentes distúrbios metabólicos caracterizados principalmente pelo aumento de glicose no sangue, a hiperglicemia crônica, resultando em distúrbios metabólicos e complicações da evolução clínica, que são consideradas para definir as manifestações clínicas em pacientes DM2. Portanto, devido ao complexo conjunto de causas da diabetes, a pesquisa em sua prevenção exige uma abordagem científica multidisciplinar. Como a diabetes afeta muitos sistemas orgânicos, a prevenção e o tratamento de suas complicações demandam a colaboração de diversos profissionais de saúde [19–21].

A caracterização da DM2 se dá tanto pela resistência celular à insulina em diferentes níveis, como também pela sua produção insulínica insuficiente pelas células beta, que pode ser afetada por fatores genéticos e ambientais, ou seja, são mecanismos disfuncionais que levam ao desenvolvimento da DM2 por suas interações mútuas, desencadeando em estresse metabólico. Atualmente, a questão ambiental se torna cada vez mais relevante devido à crescente urbanização e às mudanças no estilo de vida, especialmente no que se refere à dieta ocidental, que tem contribuído para o aumento da prevalência dos índices de obesidade [11,21,22].

Na literatura, a disfunção das células β tem sido historicamente vinculada à morte dessas células. No entanto, estudos recentes indicam que a disfunção das células β na DM2 pode resultar de uma rede complexa de interações entre o ambiente e várias vias moleculares envolvidas na biologia celular. Logo, a disfunção na secreção de insulina pode advir de intercorrências na produção de precursores de insulina, ou da própria insulina, falhas no mecanismo de secreção ou diminuição na expressão dos transportadores de glicose na membrana (GLUT2), impactando a cascata de sinalização. A contribuição de fatores ambientais, como em casos em que a obesidade, resposta de um estado nutricional excessivo e ausência de atividade física, ocasiona um estado inflamatório constante e, na presença de células β suscetível geneticamente, aumenta potencialmente as chances de perda da

integridade das ilhotas. Isso ocorre devido ao perfil frequentemente encontrado de hiperglicemia e hiperlipidemia. Pode acontecer por meio da ativação das vias apoptóticas, também em casos de obesidade, conseqüente ao dano celular ocasionado pelo estresse metabólico e oxidativo. [11]

A obesidade e a ausência da prática de atividades físicas, ou seja, o sedentarismo, estão associadas ao aumento de marcadores de inflamação sistêmica que induzem um estado inflamatório sistêmico, pois moléculas pró-inflamatórias são liberadas na corrente sanguínea e dentro de tecidos específicos, como a interleucina 6 (IL-6), a proteína C reativa (PCR), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) ou a IL-1. A IL-1 que, por sua vez, inibe a função das células β e promove a sua apoptose. [11]

Além disso, a disbiose intestinal pode estar envolvida na promoção de resistência insulínica e DM2. A memória metabólica pode fazer com que se persistam as complicações mesmo com o controle glicêmico adequado. Essa memória metabólica envolve os mecanismos de epigenética, estresse oxidativo, glicação não enzimática de proteínas e inflamação crônica. Aspectos que contribuem para a disfunção mitocondrial, estando fortemente ligados ao desenvolvimento da DM2. [11]

O músculo esquelético, tecido adiposo e fígado são órgãos extrapancreáticos sensíveis a insulina, a diminuição da resposta metabólica aos níveis de glicose sanguínea, ou seja, perda de sinalização celular em resposta a insulina por sua ação deficiente, podem preceder uma resistência insulínica. Pois possuem requisitos particulares para captação e metabolismo da glicose. Portanto, esses são os mais afetados, apesar de haver muitas células que dependem da captação de glicose por sinalização insulínica. [11,22]

No músculo esquelético, alterações na expressão do receptor de insulina e do GLUT-4, assim como defeitos nas vias de sinalização, podem reduzir a ingestão de glicose no músculo, resultando no estado hiperglicêmico. A atuação da insulina no tecido adiposo envolve a estimulação da captação de glicose e a síntese de triglicerídeos, além de suprimir a hidrólise de triglicerídeos, a captação de ácidos graxos e glicerol na circulação. Quando o tecido adiposo responde de maneira inadequada à presença de níveis adequados de insulina, pode ocorrer uma supressão ineficaz da lipólise, prejudicando a captação de glicose e resultando na liberação excessiva de ácidos graxos no plasma. Isso contribui para a disfunção metabólica, comum em condições como a DM2 e a resistência à insulina. Por fim, no fígado, a resistência insulínica não impede a produção de glicose, conseqüentemente, aumenta a lipogênese e a

síntese proteínas pró-inflamatórias, que somadas a condições como estresse oxidativo, podem levar a um quadro inflamatório responsável pela resposta alterada à insulina pelo fígado [11,22].

Os níveis elevados de glicose sanguínea são capazes de desencadear diversas consequências que estão envolvidas na patogênese das complicações do diabetes. Isso ocorre por conta das vias metabólicas ativadas pela glicose dentro das células. Nesse aspecto, inclui o estresse oxidativo, gerado pela produção de superóxidos e a redução da atividade proteica. Além disso, a glicação não enzimática das proteínas pela adição de glicose resulta na formação dos produtos finais da glicação avançada (AGEs), que contribuem para o dano celular. Outro mecanismos importantes são aqueles que resultam em lesões microvasculares como a vasodilatação, hiperperfusão e tensão de cisalhamento. Essas alterações são fundamentais no desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares associadas ao diabetes. Por meio dessas vias, o aumento das espécies reativas de oxigênio (EROs) dentro das células leva a uma angiogênese inadequada em resposta à isquemia, ativa várias vias pró-inflamatórias e provoca mudanças epigenéticas duradouras. Essas alterações epigenéticas resultam na expressão contínua de genes pró-inflamatórios, mesmo depois que os níveis de glicose são normalizados [11,23].

1.2 ALTERAÇÕES MICRO E MACROVASCULARES DA DIABETES

Nos estágios iniciais do diabetes, os sintomas são leves e frequentemente passam despercebidos. Os primeiros sinais incluem as "três polís": aumento da frequência urinária (poliúria), da sede (polidipsia) e do apetite (polifagia), em função de uma menor sensação de saciedade [23].

Porém, a DM2 está associada uma série de complicações crônicas responsáveis pelos elevados índices de morbidade e mortalidade, por meio de inúmeras vias patogênicas que incluem a hiperglicemia e a resistência insulínica. Com o decorrer do tempo, ocorrem eventos danosos ao coração, vascularização, olhos, rins e nervos, devido às principais complicações nos vasos sanguíneos de pequeno e grande porte. Estudos anteriores têm observado complexa relação entre a idade dos pacientes com diabetes, a idade no momento do

diagnóstico e duração dos quadros e os impactos diferentes no risco de complicações vasculares, neuropáticos e visuais [11,20,22,24–26].

A hiperglicemia crônica intracelular, como ocorre em células endoteliais da retina, células mesangiais dos corpúsculos renais, neurônios e células de Schwann, compromete a capacidade dessas células de regular a absorção de glicose. Isso, juntamente com predisposições genéticas, pode eventualmente danificá-las. A glicose excessiva no interior dessas células ativa diversas vias metabólicas intracelulares, levando à formação de diferentes produtos prejudiciais, como os AGEs e a ativação da via dos polióis. Esses mecanismos resultam em danos celulares que estão associados a complicações renais (nefropatia diabética), oculares (retinopatia diabética) e no sistema nervoso (neuropatia diabética), que são complicações comuns do diabetes [22,23,25].

Dentre as principais complicações microvasculares, destacam-se a nefropatia diabética, principal causa de doença renal terminal (DRT) e fator de risco para complicações macrovasculares. Esta condição se caracteriza pelo aparecimento de proteinúria, seguido por uma diminuição gradual na taxa de filtração glomerular, que tende a piorar ao longo de um período prolongado, uma vez que a hiperglicemia induz a efeitos celulares específicos, afetando uma gama de células. A retinopatia diabética, por sua vez, principal causa de cegueira no mundo desenvolvido, caracteriza-se por espectro de lesão na retina, que se desenvolve ao longo de muitos anos. A maioria dos pacientes com DM2 apresentam algumas lesões retinianas após 20 anos de doença [22,23,25].

Somada às complicações microvasculares descritas anteriormente, tem-se ainda a neuropatia diabética, que aumenta significativamente o risco de amputações e ulcerações nos pés. Isso se deve à perda de velocidade de condução das fibras nervosas mais longas e de seus terminais nervosos, resultando em formigamento, perda de sensibilidade e reflexos, inicialmente, nos pés e depois nas mãos. Além disso, são notados dormência, disestesia, perda sensorial e dor noturna. A percepção espacial dos membros também é comprometida, aumentando o risco de lesões, calos e úlceras nos pés, que podem levar à amputação. Abrangendo, portanto, as divisões somática e autossômica do sistema nervoso periférico, em que a hiperalgesia, parestesias e alodínia também ocorrem em uma proporção significativa de pacientes. Ademais, a neuropatia diabética pode levar à dorsiflexão dos dedos, hipotensão ortostática, consequência da incapacidade de ajustar a frequência cardíaca ao tônus vascular, gastroparestesia, náuseas e diarreia, em função das consequências aos nervos autossômicos,

os quais são responsáveis pela inervação do trato gastrointestinal, cicatrização prejudicada, disfunção erétil e doença cardiovascular [22,25].

Quanto às complicações macrovasculares, ocorrem danos em artérias que englobam doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca, arritmias, morte cardíaca súbita, doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral) e doença arterial periférica. O principal mecanismo patológico para essas complicações é a aterosclerose, uma vez que ocorre diminuição do calibre arterial devido ao seu estreitamento [24].

De acordo com o estudo de Zougas et al., 2014, a progressão da diabetes aumenta o risco de eventos macrovasculares e morte por todas as causas. Para cada cinco anos na duração, houve um aumento de 13% nos riscos de eventos macrovasculares e de 15% no risco de morte. Considerando a idade no momento do diagnóstico, os riscos aumentaram para 49% e 78%, em eventos macrovasculares e morte, respectivamente. Sendo assim, os autores concluíram que mais idade, idade avançada no diagnóstico e longa duração do diabetes aumentaram proporcionalmente o risco de complicações macrovasculares e mortalidade. Os maiores riscos foram observados nas faixas etárias mais elevadas e com maior duração da diabetes. Quanto aos efeitos microvasculares, quando as associações foram examinadas naqueles com diabetes de curta duração (0-5 anos), houve uma relação positiva fraca entre idade ou idade no momento do diagnóstico e eventos microvasculares, enquanto naqueles com longa duração de diabetes (>10 anos), houve uma clara relação negativa entre idade ou idade no momento do diagnóstico e eventos microvasculares, ou seja, de forma independente, apenas a duração do diabetes estava associada ao risco de complicações microvasculares na DM2. Os dados deste estudo indicam ainda que o nível hiperglicêmico e a suscetibilidade microvascular podem explicar um maior risco de complicações microvasculares em pessoas mais jovens [26].

Há sim uma relação entre a DM2 e as complicações microvasculares e macrovasculares. No entanto, a maioria dos mecanismos patogênicos não são compreendidos completamente de forma a se isolar o efeito puro da DM nestas complicações, cujo diagnóstico requer biomarcadores sensíveis e intervenções que revertam os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento e avanço destas complicações. [24,25]

1.3 A DIABETES MELLITUS E A CURA TECIDUAL

A inflamação pode ser esquematizada em três fases. Na fase inflamatória, ocorre a hemostasia e formação de coágulos. As plaquetas liberam citocinas que atraem células de defesa (neutrófilos, monócitos e fibroblastos) e os macrófagos e neutrófilos fagocitam detritos e bactérias. Na fase de proliferação, os fibroblastos depositam colágeno para formar um arcabouço de novo tecido, capilares crescem e formam tecido granular, queratinócitos vedam a superfície da lesão e a angiogênese fornece nutrientes e oxigênio. Por fim, na fase de remodelamento, os fibroblastos continuam a depositar colágeno, que se organiza e forma ligações cruzadas, permitindo que o ferimento resista as tensões mecânicas. Vale destacar, no entanto, que é um tecido mais fraco que o original [23].

A cura tecidual em paciente diabético é prejudicada em virtude de vários fatores, como a extensão das fases inflamatória e proliferativa, uma vez que a glicosilada compromete a habilidade dos neutrófilos e macrófagos de fagocitar bactérias, retardando a fase inflamatória. Na diabetes, a flexibilidade dos eritrócitos é reduzida, diminuindo o fornecimento de oxigênio à área lesionada. A angiogênese também é prejudicada, o que limita ainda mais o fluxo sanguíneo para a lesão. Devido à alta demanda de energia da fase de remodelamento da cura tecidual, a falta de oxigênio e nutrientes atrasa o processo. Além disso, a diabetes dificulta a cura tecidual ao reduzir a secreção de colágeno, citocinas e fatores de crescimento, assim como a proliferação e a migração de queratinócitos e fibroblastos [23].

1.4 PATOGENIA DA DOENÇA PERIODONTAL

A gengivite consiste em um processo inflamatório evidenciado pelo sangramento à sondagem, em que não há perda óssea. Independente e distinta da DP, sendo apenas fator de risco significativo e pré-requisito essencial para o desenvolvimento da periodontite. [27–29]

A periodontite por sua vez, é uma doença inflamatória crônica multifatorial, sendo a sexta doença global mais comum dentre as 291 avaliadas, que afeta os tecidos de suporte dos dentes [30]. Promovida por interações mutuamente reforçadas entre comunidades

polimicrobiana disbiótica e um denso infiltrado imunoinflamatório no periodonto como resposta excessiva do hospedeiro ao biofilme dentário, levando a danos nos tecidos periodontais e, conseqüente, a formação de bolsas periodontais. Danos estes que se manifestam por meio da perda do nível de inserção clínica e perda óssea alveolar observada radiograficamente, que não são reversíveis. Portanto, um paciente com periodontite devido à forma crônica da doença permanecerá com a doença ao longo da vida, mas com controle e prevenção de possíveis complicações decorrentes [28–32].

A doença surge devido à interação entre os microrganismos que compõem a comunidade (bactérias, archaea, fungos e vírus), que estão física e metabolicamente conectados por meio da co-adesão e pela troca de moléculas de sinalização. O microbioma disbiótico possui uma resiliência intrínseca que promove um hábitat patogênico, além dos metabólitos presentes no biofilme dentário e a resposta imunológica do hospedeiro. Portanto, os biofilmes orais consistem em comunidades microbianas como unidades etiológicas do processo patológico, que se diferem metabolicamente de acordo com a progressão ou não da doença, locais em progressão mostraram um aumento nas assinaturas funcionais relacionadas à patogênese, como resposta ao estresse oxidativo, transporte de aminoácidos, transporte de ferro ferroso, biossíntese de lipídios A e motilidade celular [28–30].

Além das interações interespecies, microrganismos de espécie chaves (*Keystones*) e suas funções são necessárias para a patogênese. A resposta imunológica em pacientes suscetíveis à periodontite é ineficaz, desregulada e destrutiva, e envolve múltiplos fatores, incluindo predisposições genéticas, influências ambientais (tabagismos, estresse e dieta), envelhecimento, doenças sistêmicas que afetam a resposta do organismo à infecção bacteriana, como a diabetes [29,31]. Associada epidemiologicamente a diversas doenças crônicas não transmissíveis do envelhecimento, incluindo doenças cardiovasculares, DM2, artrite reumatoide, doenças inflamatórias intestinais (DII), Alzheimer, doença hepática gordurosa não alcoólica e alguns tipos de câncer, pois sua carga bacteriana contribui para uma resposta inflamatória sistêmica que contribui com a fisiopatologia destas doenças [27,31].

Ademais, a própria inflamação como resultante das interações que ocorrem dentro de uma comunidade e entre o hospedeiro, contribui também para manutenção do ambiente disbiótico e a proliferação seletiva de microrganismos relacionados à periodontite, conhecidos como patobiontes inflamofílicos. A realimentação e exacerbação produz um ambiente nutricional favorável, por intermédio de produtos inflamatórios resultantes da

degradação do tecido, como colágeno degradado e compostos contendo heme (que fornecem aminoácidos e ferro, respectivamente). Isso permite o agravamento e a cronificação do quadro patológico, através de um ciclo de feedback positivo. Tal reforço bidirecional impulsiona o desenvolvimento da DP, podendo provocar impactos sistêmicos como resultantes das respostas imunes disbióticas [27,28,30].

Descobertas recentes demonstram que não necessariamente os microrganismos presentes em ambientes disbióticos, como *Saccharibacteria in vivo*, demonstraram capacidade de diminuir a patogenicidade, apesar de necessitarem da disbiose para o seu crescimento. Além disso, o potencial pró inflamatório dessas bactérias depende do hospedeiro, o que conseqüentemente favorece o hospedeiro [33]. Como também ocorre com as células quimiossensoriais presentes no epitélio sulcular e juncional, utilizam de receptores de sabor amargo para identificar metabólitos bacterianos, desencadeando a liberação de peptídeos antimicrobianos que atuam no microbioma de forma a resultar em homeostase [30].

O tratamento padrão atual tem por objetivo prevenir e tratar a inflamação periodontal pela remoção mecânica do biofilme microbiano patogênico tanto supra, quanto subgingival, por meio da raspagem e alisamento radicular. Ainda nesse sentido, negligenciá-lo pode levar à perda dentária, comprometendo a mastigação, a estética e a qualidade de vida dos indivíduos. No entanto, para maioria dos pacientes, esse procedimento é apenas parcialmente eficaz, pois naqueles que possuem periodontite refratária, a resposta não é satisfatória. Além de se tratar de abordagens limitadas no que tange ao cuidado e a adesão. Portanto, é nítido que há limitações nas abordagens atuais, como a dificuldade no acesso aos cuidados de saúde e na colaboração dos pacientes para com a adesão às orientações profissionais [27,28,34].

Contudo, atuais evidências sugerem que a contribuição da resposta inflamatória na composição microbiana, assim como o seu papel no feedback positivo da disbiose, geram a necessidade de abordagens que controlem a inflamação que também é influenciada por fatores modificáveis ou não, relacionadas ao estilo de vida, para que haja prevenção do desenvolvimento do biofilme patogênico [34].

1.5 INTER-RELAÇÃO ENTRE A DIABETES E A DOENÇA PERIODONTAL

A literatura frequentemente relata a relação significativa e independente entre a periodontite e as doenças crônicas não transmissíveis associadas ao envelhecimento.[35] Há um risco de que os pacientes diabéticos desenvolvam periodontite, assim como há um impacto negativo da periodontite no controle e em complicações da diabetes. As evidências indicam que a diabetes contribui para o agravamento da doença periodontal. Além disso, a inflamação sistêmica e a infecção decorrentes da doença periodontal podem prejudicar o controle glicêmico e os resultados de saúde, estabelecendo um ciclo que dificulta o controle da diabetes nos indivíduos afetados.[21]

A relação entre a diabetes e a doença periodontal está estabelecida, pois, o desequilíbrio entre a resposta imunológica do hospedeiro e seu microbioma oral difere do observado em indivíduos saudáveis, apresentando maior abundância de espécies associadas à periodontite. Dessa forma pode-se, de fato, estabelecer uma relação causal entre doenças bucais e comorbidades, seja através da indução de inflamação sistêmica, seja pela colonização ectópica de microrganismos orais em tecidos distantes. [21,31]

A prevalência aumentada de doenças periodontais em indivíduos com diabetes, como nos Estados Unidos, onde a prevalência de doença periodontal é significativamente maior em indivíduos com diabetes, é um exemplo claro dessa conexão bidirecional.[21]

Sanz et al., 2018, indicou que medidas periodontais, como a supuração, juntamente com indicadores de gravidade e extensão da doença periodontal, podem ser úteis para melhorar o diagnóstico do diabetes em programas de rastreamento. [35]

Na ideia de diabetes-periodontite, diversos mecanismos têm sido propostos para explicar maior suscetibilidade de pacientes com diabetes mellitus a doenças periodontais e peri-implantares, como os níveis aumentados de citocinas e outros mediadores inflamatórios, aumento da formação de AGEs, maior estresse oxidativo, função desregulada das células imunológicas e respostas reabsortivas e formativas descompensadas no tecido conjuntivo e disbiose microbiana [35,36].

A hiperglicemia leva ao acúmulo de AGEs no soro, células e tecido, resultantes da glicação irreversível não enzimática e a glicoxidação de proteínas plasmáticas, lipoproteínas e proteínas intracelulares. A ligação destes produtos a seus receptores (RAGEs) pode levar à produção de EROs, ativação do fator nuclear kB (NF-kB) e expressão de genes controlados por NF-kB, além da produção de citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-6. Essas interações

também desencadeiam a produção de metaloproteinases da matriz (MMPs), importantes para a degradação e remodelação da matriz extracelular [35,36].

O aumento do estresse oxidativo pela produção aumentada de EROs podem inibir o desenvolvimento de osteoblastos, induzir a apoptose celular e comprometer a cicatrização óssea nos tecidos periodontais. Além desses processos patológicos encontrados em pacientes com diabetes, o microbioma subgingival na periodontite cria uma condição especial na qual células fagocitárias, como os neutrófilos polimorfonucleares (PMNs), liberam quantidades elevadas de EROs, contribuindo para agravar a destruição dos tecidos periodontais [35,36].

A interação AGEs-RAGEs faz com que haja, ainda, a inibição da apoptose dos polimorfonucleares, ou apoptose espontânea tardia, já demonstrada em indivíduos com DM2 no sangue periférico. O resultado é a maior retenção de PMNs que leva a um aumento da resposta imunológica e, conseqüentemente, a amplificação da destruição tecidual pela liberação contínua de EROs e MMPs [35,36].

Os níveis exacerbados de citocinas pró inflamatórias, dentre as mais exploradas, IL-1 β , IL-6 e TNF- α . O TNF- α , em pacientes com DM2, têm repercussões principalmente na reabsorção, metabolismos dos osteócitos, formação de osteoclastos, além de serem associados à sinalização insulínica intracelular defeituosa, potencialmente levando a um cenário de resistência à insulina e complicações adicionais do diabetes [35,36].

O aumento da destruição do tecido periodontal em pacientes com diabetes pode ainda estar relacionado a alterações no metabolismo do tecido conjuntivo. Isso leva a um desacoplamento dos processos de reabsorção e formação, resultando em uma redução na capacidade de cicatrização do tecido. A produção conseqüente de MMPs, além da indução a apoptose de células produtoras de matriz, incluindo fibroblastos na gengiva e ligamento periodontal, que ativa a via de sinalização da caspase-3 [35,36].

Quanto ao microbioma, uma revisão contemporânea aborda que, dada a inconsistência nos dados entre os estudos sobre como a diabetes pode influenciar as alterações no microbioma oral, é desafiador determinar se a diabetes pode, de forma independente, modificar a composição microbiana e aumentar a sua capacidade patogênica, contribuindo para maior suscetibilidade à doença periodontal. Desse modo, se mostram necessários mais estudos sobre esta interação na mudança no microbioma [35,36].

No sentido de periodontite-diabetes, uma revisão sistemática e meta-análise demonstrou que pacientes com periodontite exibem maior chance de desenvolver pré-

diabetes e diabetes. Sendo assim, pessoas com diabetes devem ser alertadas sobre o maior risco de desenvolver gengivite e periodontite, uma vez que bacteremias transitórias, causadas pela transição de bactérias para circulação através do epitélio ulcerado, podem levar a complicações inflamatórias, metabólicas e funcionais. Isso pode explicar a relação entre essa doença bucal e diversas comorbidades sistêmicas. Além disso, é importante informá-las que a presença de periodontite pode dificultar o controle dos níveis de glicose no sangue devido a inflamação. Ainda, é válido orientar acerca da dor e da perda dentária que podem ocasionar uma alimentação inadequada, aumentando o risco de outras complicações, como doenças oculares, renais e cardiovasculares [12,17,31,37,38]

Há evidências moderadas que sustentam certos mecanismos biológicos, mediando o impacto da periodontite no controle da diabetes. As pesquisas indicam redução na função das células beta, aumento do estresse oxidativo e dislipidemia em pessoas com DM2 e periodontite, em comparação com aquelas que têm apenas diabetes. Mas, não há evidências diretas de mecanismos específicos resultantes da periodontite que afetam as complicações do diabetes [35].

Em síntese, a maioria dos estudos revela uma associação mais elevada ou um risco aumentado entre condições periodontais mais graves e as complicações da diabetes. As complicações dos portadores com diabetes estudados, em relação à periodontite, incluem retinopatia (história de retinopatia e retinopatia proliferativa), nefropatia (proteinúria e doença renal terminal), ulceração neuropática do pé, além de diversas doenças cardiovasculares e a mortalidade. A síntese geral desses achados é baseada em quatorze estudos que envolveram 31.988 participantes [35].

Após a revisão sistemática anterior de Engebretson e Kocher, foram fornecidas evidências consistentes de uma redução clinicamente e estatisticamente significativa dos níveis de HbA1c em pessoas com DM 2 após o tratamento periodontal. Estudos intervencionistas recentes sugerem que o tratamento localizado da periodontite pode levar à melhoria dos marcadores substitutos relacionados a comorbidades clínicas. No entanto, não há dados suficientes para demonstrar se esses efeitos se mantêm a longo prazo, ressaltando a importância de novas pesquisas que explorem a durabilidade dos benefícios e os mecanismos subjacentes [27,38].

A relação bidirecional é sugerida por diversas evidências, tais como as que demonstram que os altos níveis sistêmicos de citocinas pró-inflamatórias, associadas ao

diabetes, podem impactar as respostas imunológicas nos tecidos periodontais. Por outro lado, durante a periodontite, as citocinas pró-inflamatórias geradas localmente nos tecidos periodontais têm o potencial de entrar na corrente sanguínea, afetando outros tecidos e órgãos distantes, além de contribuir para a resistência à insulina e a danos nas células beta. No entanto, essa mesma revisão concluiu que os estudos revisados indicaram uma associação bidirecional entre diabetes mellitus e doença periodontal/peri-implantar, sugerindo uma relação causal. Essa causalidade parece ser mais forte quando a DM é considerada como fator inicial. Além disso, foi demonstrado que a DM representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença periodontal/peri-implantar. O inadequado controle glicêmico apresenta maior prevalência e gravidade da doença periodontal/peri-implantar, como indicado por parâmetros periodontais mais desfavoráveis e um maior risco de perda dentária [36].

2 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo compreendeu uma análise transversal, cuja amostra foi por conveniência, realizado no Hospital Universitário de Brasília – Unidade Básica de Saúde Bucal e Farmácia Escola, da Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

Os seguintes critérios de inclusão foram estabelecidos:

- (1) Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 (Grupo DM);
- (2) pacientes com exames que detectam os níveis de HbA1c sanguíneos > 6,5% (Grupo DM);
- (3) Pacientes sem diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 (grupo CT);
- (4) pacientes com exames que detectam os níveis de HbA1c sanguíneos <5,7% (Grupo CT);
- (5) pacientes com número de dentes > 8;

Os critérios de exclusão foram:

- (1) pacientes tabagistas;
- (2) pacientes com doenças sistêmicas autorreferidas;
- (3) histórico de diabetes gestacional.

2.1 DIRETRIZES ÉTICAS

O presente estudo está inserido na linha pesquisa “Marcadores Imunoinflamatórios de Pacientes com Diabetes Mellitus 1 e 2 e Doença Periodontal” e constitui parte do amplo projeto “Efeito da terapia periodontal não cirúrgica no perfil microbiológico, imunocelular, de imunoglobulinas e na dosagem de citocinas pró e anti-inflamatórias provenientes de sangue periférico e saliva de indivíduos com diabetes tipo 2” (Aprovação Comitê de Ética CAAE: 46609515 7.0000.0030) e do projeto amplo “Saúde bucal de pacientes portadores de Diabetes Mellitus: diagnóstico e tratamento de alterações salivares, doença periodontal, patologias endodônticas e cárie dentária” (Aprovação Comitê de Ética CAAE: 87962818.4.0000.0030).

Todos os participantes do estudo leram, tomaram ciência e assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE);

2.2 PARTICIPANTES E GRUPOS DE ESTUDO

O estudo incluiu uma amostra de 90 pacientes com idade ≥ 30 anos, com e sem diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 detectado por exames laboratoriais, os indivíduos do estudo foram organizados em dois grupos: (1) Grupo Controle (CT) e (2) Grupo DM. O grupo DM foi estratificado em subgrupos com base no tempo de diagnóstico da DM, (1) Grupo DM-1 ≤ 1 ano, (2) Grupo DM-2, até 9 anos, (3) Grupo DM-3 ≥ 10 anos [Figura 1]. No entanto, é válido ressaltar que a subdivisão do grupo DM faz com que tenhamos grupos desiguais, indicando uma impossibilidade de pareamento.

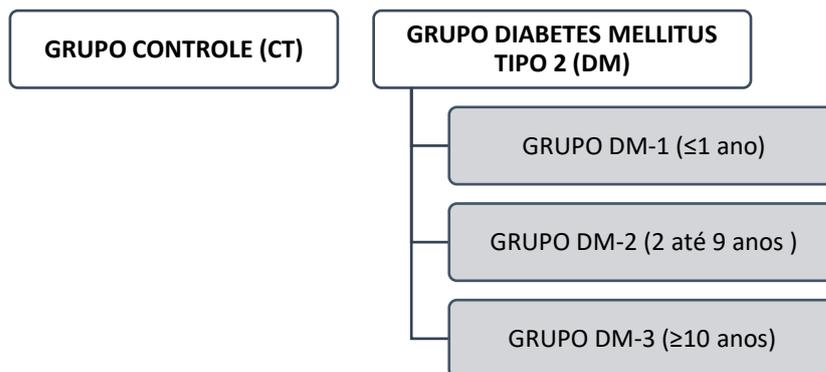


Figura 1. Fluxograma de demonstração dos grupos de análise no estudo transversal.

As características sociodemográficas como idade, gênero, características clínicas e médicas como HbA1c, glicemia em jejum (GJ), triglicerídeos em jejum (TGL), colesterol total em jejum (CT), colesterol HDL em jejum (HDL), colesterol LDL em jejum (LDL), proteína C reativa (PCR), índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CC), principalmente para aqueles que promovem o controle dos níveis glicêmicos, foram registrados em todos os indivíduos incluídos por meio de questionário na primeira consulta clínica.

2.3 DADOS CLÍNICOS E RADIOGRÁFICOS PERIODONTAIS

Os parâmetros periodontais foram registrados em seis sítios por dente em todos os dentes presentes, exceto terceiros molares, incluindo profundidade de sondagem (PS), estratificado em $\leq 3\text{mm}$, $\geq 4\text{mm}$ e $< 6\text{mm}$ e $\geq 6\text{mm}$, índice de sangramento à sondagem (SS) e o Nível Clínico de Inserção (NIC), estratificado em $\leq 3\text{mm}$, $\geq 3\text{mm}$ e $< 5\text{mm}$ e $\geq 5\text{mm}$.

O NIC foi obtido somando a PS ao nível da margem gengival, em casos de recessão, subtraindo a PS com referência do nível da margem gengival, quando essa se encontra coronal à junção cimento-esmalte. A perda óssea alveolar foi avaliada em molares e pré-molares, por meio de radiografias. [14]

O diagnóstico de periodontite foi dado a partir da definição-caso da Nova Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Periimplantares de 2018 [5,39], que inclui a presença de pelo menos 2 sítios interproximais não adjacentes, com NIC $> 2\text{mm}$ ou NIC $\geq 3\text{mm}$, com bolsa $> 3\text{mm}$ detectável em ≥ 2 dentes. A partir do diagnóstico, a periodontite foi estabelecida estágio e grau de periodontite [tabela 1 e 2] [5,14,41].

Tabela 1- Estádio da periodontite (Tonetti et al. 2018, Papapanou et al. 2018) (continua)

	ESTÁDIO DA PERIODONTITE	ESTÁDIO I	ESTÁDIO II	ESTÁDIO III	ESTÁDIO IV
GRAVIDADE	NIC interdental nos locais de maior perda	1 a 2mm	3 a 4mm	$\geq 5\text{mm}$	$\geq 6\text{mm}$
	Perda óssea radiográfica	Terço coronal ($< 15\%$)	Terço coronal (15 a 30%)	Extensão até terço médio ou apical da raiz	Extensão até o terço médio ou apical da raiz
	Perda dental	Sem perdas dentárias causadas pela periodontite		Perda de ≤ 4 dentes pela periodontite	Perda de ≥ 5 dentes pela periodontite
COMPLEXIDADE	Local	Profundidade e de sondagem $\leq 4\text{mm}$	Profundidade e de sondagem $\leq 5\text{mm}$	Além da complexidade do estágio III: - Profundidade de sondagem $\geq 5\text{mm}$;	Além da complexidade do estágio III: <i>Necessidade de reabilitação completa devido:</i>

Perda óssea horizontal	Perda óssea horizontal	- Perda óssea vertical $\geq 3\text{mm}$; - Envolvimento de furca grau II ou III;	- Disfunção mastigatória; - Trauma secundário de oclusão (grau de mobilidade ≥ 2)
------------------------	------------------------	---	--

Fonte: Adaptado de (Tatiane et al., 2019) [41]

Tabela 1- Estádio da periodontite (Tonetti et al. 2018, Papapanou et al. 2018) (conclusão)

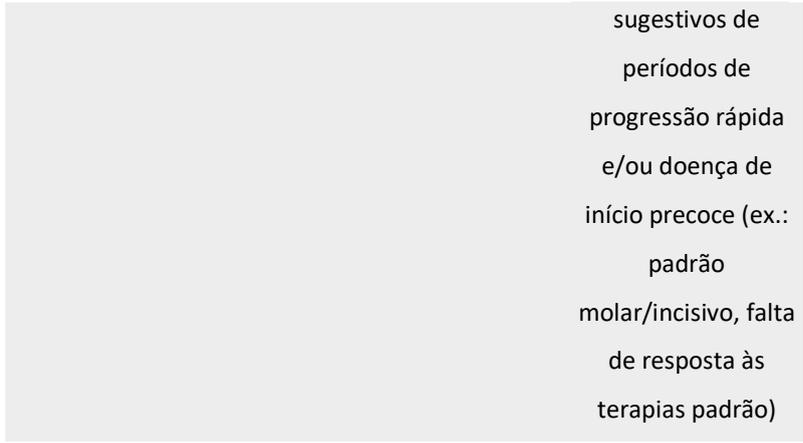
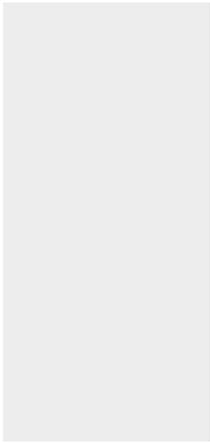
- Defeito grave na crista óssea;
- Colapso da mordida, mudança da posição dentária;
- Menos do que 20 dentes remanescentes.

EXTENSÃO E DISTRIBUIÇÃO	Localizada (<30% dos sítios envolvidos), ou generalizada ou, Padrão mola/incisivo.
--------------------------------	--

Fonte: Adaptado de (Tatiane et al., 2019) [41]

Tabela 2- Grau da periodontite (Tonetti et al. 2018, Papapanou et al. 2018) (continua)

GRAU DA PERIODONTITE		GRAU A: Taxa lenta de progressão	GRAU B: Taxa moderada de progressão	GRAU C: Taxa rápida de progressão
CRITÉRIO PRIMÁRIO	Evidência direta de progressão	Dados longitudinais (perda óssea radiográfica ou NIC) Nenhuma evidência de perda em 5 anos	<2mm de perda em 5 anos	$\geq 2\text{mm}$ de perda em 5 anos
	Evidência indireta de progressão	%perda óssea/idade Fenótipo	<0.25 Depósitos de biofilme com baixos níveis de destruição	>1.0 Destruição proporcional aos depósitos de biofilme A destruição excede a expectativa aos depósitos de biofilme; padrões clínicos específicos



Fonte: Adaptado de (Tatiane et al., 2019)[41]

Tabela 2- Grau da periodontite (Tonetti et al. 2018, Papapanou et al. 2018) (conclusão)

MODIFICADORE S DE GRAU	Fatores de risco	Fumantes	Não fumantes	Fumantes de <10 cigarros/dia	Fumantes de >10 cigarros/dia
		Diabéticos	Normoglicê micos/ sem diagnósticos	HbA1c <7% em pacientes com diabetes	HbA1c ≥7% em pacientes com diabetes
RISCO DE IMPACTO SISTÊMICO	Carga inflamatória	Alta sensibilidade CRP (haCRP)	<1mg/L	1 a 3mg/L	>3mg/L

Fonte: Adaptado de (Tatiane et al., 2019)[41]

2.4 FATORES RELACIONADOS A DIABETES

Os dados sobre os níveis séricos de HbA1c, que são responsáveis pela avaliação dos estados glicêmicos dos pacientes, e glicemia, em jejum, foram coletados dos prontuários dos participantes.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Estatísticas descritivas foram calculadas para os participantes do estudo de acordo com a categoria de diabetes e não diabetes. Nas análises comparativas de variáveis contínuas utilizou testes t e análise de variância. As análises estatísticas realizadas foram guiadas pelos dados e suas distribuições não paramétricas. Utilizou-se os testes de Mann-Whitney para comparar os grupos de forma independente, de Spearman para avaliar a relação das variáveis e os de Kruskal-Wallis para comparar distribuição de mais de dois grupos. Dessa forma, se avalia a mediana dos grupos e as correlações entre as variáveis.

O nível de significância foi considerado, $\alpha = 0,05$, calculado em 0,95 ($p < 0,05$).

3 RESULTADOS

3.1 ANÁLISE DO PERFIL DOS PACIENTES

A tabela 3 apresenta os dados demográficos, parâmetros laboratoriais e clínicos periodontais dos pacientes do grupo CT e do DM.

ACRESCENTAR O NIC

Tabela 3- Dados demográficos, laboratoriais e clínicos periodontais dos pacientes.

	CT	DM	Total	<i>p</i> valor
Homens/Mulheres	12/25**	21/32**	33/57	-
Idade (anos)	52.50	55	-	0.0303
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	25.8	29.60	-	-
Circunferência abdominal (CC)	92	102.1	-	<0.0001
Sangramento à sondagem (%)	16.67	24	-	-
Profundidade de sondagem (%)	2.065	2.140	-	-
≤3mm	98.25	97.62	-	-
≥4mm e ≤6mm	1.400	2.380	-	-
≥6mm	0.000	0.000	-	-
Glicose em Jejum (mg/dL)	95	134	-	<0.0001
HbA1c (%)	5.50	7.50	-	<0.0001
Colesterol total em jejum (mg/dL)	193.5	193	-	-
Colesterol HDL em jejum (mg/dL)	53	45	-	<0.0001
Colesterol LDL em jejum (mg/dL)	114.8	112.2	-	-
Colesterol VDL em jejum (mg/dL)	23.40	28.40	-	-
Triglicerídeos em jejum (mg/dL)	117	142.5	-	0.0014
Proteína C reativa (mg/dL)	0.1750	0.3900	-	0.0027

Valores apresentados em mediana.

p significativo quando <0.05.

**Proporção CT 0.676/0.324; DM 0.604/0.396

As análises entre os grupos proporcionaram algumas observações relevantes:

Os pacientes com DM tinham CC, HbA1c, GJ maior que os pacientes do grupo CT, com diferença estatística significativa ($p < 0.0001$);

A comparação dos parâmetros clínicos SS e PS $\leq 3\text{mm}$, $\geq 4\text{mm}$ e < 6 e $\geq 6\text{mm}$ não revelou diferenças significativas entres os grupos CT e DM;

A mediana da Idade dos pacientes com DM foi maior do que as dos pacientes do grupo CT, com diferença estatística significativa ($p 0.0303$);

A análise do perfil lipídico dos pacientes com DM mostrou que os níveis de TGL eram maiores que os pacientes do grupo CT, com diferença estatística significativa ($p 0.0014$);

A expressão da proteína C reativa nos pacientes com DM foi maior que nos pacientes do grupo CT, com diferença estatística significativa ($p 0.0027$).

3.2 TESTES DE CORRELAÇÃO ENTRE TODA A AMOSTRA

Tabela 4 – Testes de correlação de Spearman em toda a amostra

	Rho Spearman	<i>p valor</i>
HbA1c (%) vs. GJ (mg/dL)	0.6885	<0.0001
HbA1c (%) vs. TGL (mg/dL)	0.3007	0.0079
SS (%) vs. PS $\leq 3\text{mm}$ (%)	-0.4096	0.0001
SS (%) vs. PS $\geq 4\text{mm}$ e $\leq 6\text{ mm}$ (%)	0.4169	<0.0001
SS (%) vs. PS $\geq 6\text{ mm}$ (%)	0.3219	0.0030
PCR (mg/dL) vs. IMC (Kg/m ²)	0.5663	<0.0001
PCR (mg/dL) vs. CC (cm)	0.2809	0.0147

p significativo quando <0.05.

O teste de correlação de Spearman foi utilizado para analisar possíveis correlações [tabela 4], em que correlações positivas demonstram um crescimento proporcional. Então, à medida que um parâmetro aumenta, o outro também aumenta. E, as correlações negativas relatam uma relação inversamente proporcional, ou seja, à medida que um valor aumenta, o outro tende a diminuir.

Nos dados obtidos uma correlação positiva e forte entre HbA1c e GJ, enquanto entre TGL uma correlação positiva e fraca [tabela 4].

Em relação ao SS e PS $\leq 3\text{mm}$, a correlação foi negativa e moderada, enquanto $\geq 4\text{mm}$ e $\leq 6\text{ mm}$, e $\geq 6\text{ mm}$, a correlação foi positiva, moderada e fraca, respectivamente. No entanto, a correlação fraca, no que tange os sítios com PS $\geq 6\text{mm}$, pode ser devido a pouca quantidade de sítios com esta profundidade .

As correlações entre PCR e IMC, PCR e CC, foram positivas e moderadas, ou seja, o estado inflamatório dos pacientes pode estar correlacionado ao maior peso corporal e circunferência abdominal.

3.3 HbA1c E PCR ENTRE OS SUBGRUPOS DE PACIENTES EM RELAÇÃO AO TEMPO DE DIAGNÓSTICO DE DIABETES

A figura 2 apresenta a HbA1c do grupo dos pacientes portadores da DM2, estratificados de acordo com o tempo de duração do diagnóstico da comorbidade. Os percentuais de HbA1c mostram diferença estatística significativa ($p = 0.0015$) entre os grupos avaliados [tabela 5], em que é possível observar uma crescente quando se trata um maior tempo de diagnóstico.

Tabela 5- HbA1c no grupo DM estratificado quanto ao tempo de duração de diagnóstico

HbA1c*	DM-1 (n= 4)	DM-2 (n= 19)	DM-3 (n= 30)
Mínimo	5,200	5,800	5,700
Mediana	6,400	6,600	8,550
Máximo	7,800	9,600	12,30

*Teste de comparação de Kruskal-wallis p valor = 0.0015

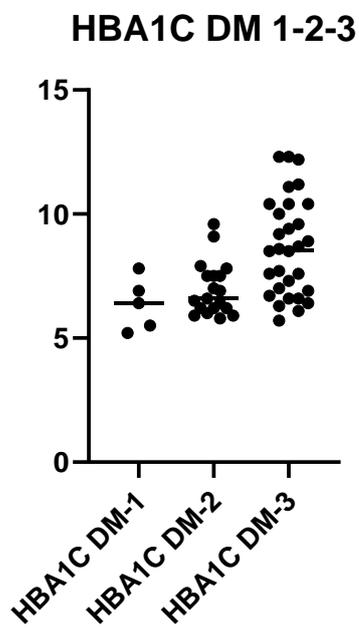


Figura 2 – HbA1c nos grupos DM-1, DM-2 e DM-3 ($p 0.0015$).

A figura 3 representa análise dos parâmetros do PCR nos grupos DM-1, 2 e 3, que indica que há diferença estatística significativa entre a mediana dos grupos analisados ($p 0.0314$), sugerindo que há uma variação de pelo menos um grupo em relação aos outros.

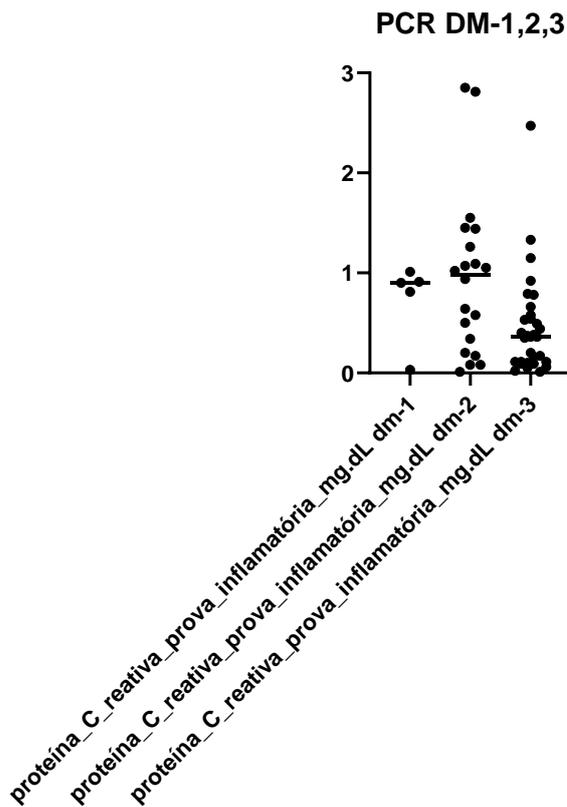


Figura 3- PCR nos grupos DM-1, DM-2 e DM-3 ($p 0.0314$).

3.4 ANÁLISE DESCRITIVA DO SUBGRUPO DM-3

A análise descritiva do grupo DM-3 [tabela 6], composta por 30 pacientes, apresenta as características clínicas e laboratoriais em mediana. A HbA1c apresentou valor de 8.550% indicando inadequado controle glicêmico, o IMC foi de 28,50 kg/m², classificando-os como sobrepeso, segundo a OMS [42]. O colesterol total, em jejum, foi 191 mg/dL, HDL de 45 mg/dL, LDL de 106,8 mg/dL e triglicerídeos de 152 mg/dL, valores que apontam para dislipidemia em parte dos pacientes. A PCR, marcador inflamatório, 0,360 mg/dL. Parâmetros clínicos periodontais como SS 22,22%, PS ≤3mm 98,15%.

Tabela 6- Dados demográficos, laboratoriais e clínicos periodontais dos pacientes do subgrupo DM-3 (continua)

	Grupo DM-3 (N = 30)
HbA1c (%)	8.550
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	28.50*

Tabela 6- Dados demográficos, laboratoriais e clínicos periodontais dos pacientes do subgrupo DM-3 (conclusão)

Circunferência abdominal (cm)	102.5
Sangramento à sondagem (%)	22.22
Profundidade de sondagem (%)	2.080
≤3mm	98.15
≥4mm e ≤6mm	1.850
≥6mm	0.000
NIC (%)	1.070
HbA1c (%)	8.550
Glicose em Jejum (mg/dL)	132.0
Colesterol total em jejum (mg/dL)	191.0
Colesterol HDL em jejum (mg/dL)	45.0
Colesterol LDL em jejum (mg/dL)	106.8
Colesterol VDL em jejum (mg/dL)	30.40
Triglicérides em jejum (mg/dL)	152.0
Proteína C reativa (mg/dL)	0.3600

Valores apresentados em mediana.

3.5 TESTES DE CORRELAÇÃO EM PACIENTES DO SUBGRUPO DM-3

Os testes de correlação de Spearman analisaram as associações entre a PCR e outras variáveis no grupo DM-3, identificando relações estatisticamente significativas em todas as análises [tabela 7]. Principalmente entre PCR e IMC, sugerindo uma correlação entre maiores índices de massa corporal e inflamação sistêmica. Os demais achados, no que tange a inflamação sistêmica e os parâmetros periodontais, demonstram correlação negativa, fraca e complexa.

Tabela 7– Testes de correlação de Spearman no grupo DM-3

	Grupo DM-3	
	Rho Spearman	p valor*
PCR (mg/dL) vs. IMC (Kg/m ²)	0.5081	0.0049
PCR (mg/dL) vs. PS ≥6 mm (%)	-0,4148	0.0203
PCR (mg/dL) vs. NIC (%)	-0.3690	0.0410
PCR (mg/dL) vs. NIC ≥3mm (%)	-0.3747	0.0378
PCR (mg/dL) vs. NIC ≥5mm (%)	-0.3774	0.0363

*p significativo quando <0.05.

3.6 TESTES DE COMPARAÇÃO EM PACIENTES DO SUBGRUPO DM-3

Quanto aos testes de Kruskal wallis, que compararam variáveis periodontais entre os estádios II, III e IV no grupo DM-3, com a exclusão do estágio I, devido ao baixo quantitativo de pacientes pertencentes ao grupo [tabela 8]. Os resultados demonstraram que a progressão da doença periodontal em função dos piores padrões periodontais, era concentrada nos estádios mais graves [figura 4, 5 e 6].

Com relação à análise estatística entre os grupos de graus A, B e C, a distribuição dos participantes estava desigual, principalmente no grupo do grau A. Assim, entende-se que a análise estatística ficou prejudicada.

Tabela 8– Testes de comparação de Kruskal-wallis no grupo DM-3

	Grupo DM-3	
	Kruskal Wallis	<i>p valor*</i>
PS ≥6 mm (%) vs. Estádios II, III e IV	18.15	0.0004
NIC ≥3 mm e <5mm (%) vs. Estádios II, III e IV	10.95	0.0120
NIC ≥5mm (%) vs. Estádios II, III e IV	25.85	<0.0001

**p* significativo quando <0.05.

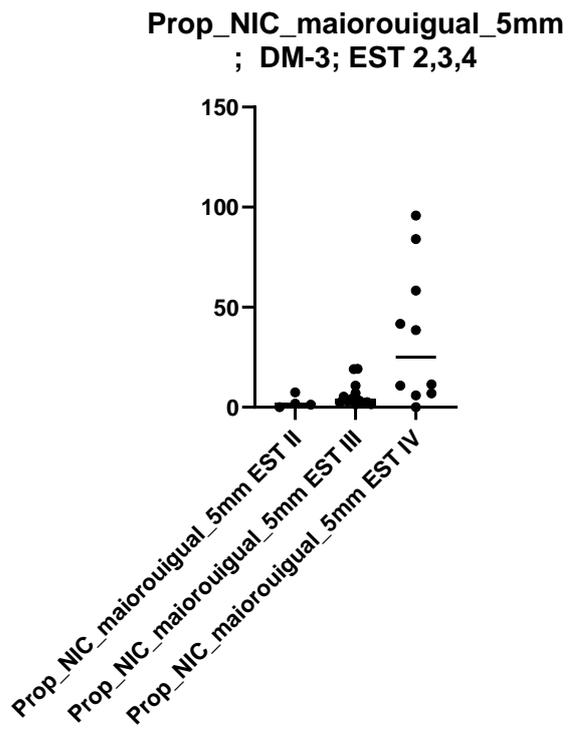


Figura 6- Comparação entre NIC \geq 5mm (%) vs. Estádios II, III e IV, no grupo DM-3.

4 DISCUSSÃO

Baseado na relação bidirecional entre DM e DP, este estudo foi realizado para analisar se a HbA1c e o tempo de diagnóstico é capaz de impactar na gravidade e progressão da periodontite, conforme estabelece a Nova Classificação das Doenças Periodontais, sem considerar outros fatores como o tempo de diagnóstico da doença de forma fiel, para relatar a taxa de progressão da doença individualmente nos pacientes com DM.

Cerca de metade dos adultos são atingidos pela periodontite em níveis mais leves, porcentagem que cresce, ultrapassando os 60%, à medida em que se ultrapassa a faixa etária de >65 anos. [32] Apesar de não se tratar de uma comparação de grupo de ter ou não DP, neste estudo, a idade do grupo DM apresentou mediana maior que o grupo CT.

De acordo com os resultados do estudo, os valores de GJ, CC e PCR do grupo DM apresentaram-se significativamente mais altos, indicando um estado inflamatório sistêmico mais pronunciado nesses indivíduos. Vale ressaltar que os valores de PCR também foram estatisticamente significativos nos subgrupos de DM, como sugerido por outros estudos, altos níveis de mediadores inflamatórios, apesar da inespecificidade deste marcador referente a quadros inflamatórios.

Os níveis elevados, principalmente da PCR, corroboram com o estudo de Hajishengallis et al. 2021, que demonstrou que pacientes com periodontite grave, em relação a controles saudáveis apresentavam níveis mais altos da PCR. A disseminação hematogênica de bactérias e mediadores inflamatórios em decorrência do processo patológico periodontal contribui para uma inflamação sistêmica. Outrossim, há evidências de que essas bactérias e mediadores podem translocar por vias orofaríngeas ou orodigestivas, afetando outros órgãos como pulmões e intestinos, respectivamente. O mesmo estudo trouxe que uma terapia periodontal eficaz é capaz de diminuir a carga inflamatória, o que afeta diretamente o quadro sistêmico, no controle glicêmico e na diminuição dos riscos de complicações vasculares [27,42,43].

Ao analisar os resultados da amostra, não foi possível observar associações estatisticamente relevantes entre os parâmetros clínicos SS e PS $\leq 3\text{mm}$, $\geq 4\text{mm}$ e < 6 , 6mm , não revelando diferenças significativas entre os grupos CT e DM. Nesse aspecto, apesar de haver uma dupla via entre a DP e outras comorbidades, as alterações e os mecanismos que permitem essa inter-relação com a microbiota dos pacientes com DM ainda não foram

completamente esclarecidos [14,27,30]. A ausência de diferenças significativas nos parâmetros clínicos periodontais dos pacientes deste estudo, corrobora com um estudo, que não foi possível distinguir pacientes normoglicêmicos e diabéticos periodontalmente saudáveis quando os comparava [42]

Sendo assim, os resultados aqui expostos não estão de acordo com estudos anteriores, que relataram uma associação dos níveis de HbA1c com piores quadros da DP [2,14,17,44].

Oposto aos resultados predominantes na literatura, um estudo longitudinal de 11 anos de acompanhamento, de Kebede et al. 2018, não identificaram correlação entre a DP e a DM, não corroborando a ideia de que a DP influenciaria os níveis de HbA1c no período analisado. O estudo utilizou argumentos para tentar explicar o resultado obtido. O primeiro, o viés do sobrevivente, em que a maior suscetibilidade a DM pelos pacientes com DP diminuiria a propensão de permanência no estudo até o fim. O segundo, foi a ausência de progressão inflamatória significativa, considerando que os participantes que desenvolveram diabetes ou pré-diabetes durante o estudo apresentavam, em sua maioria, obesidade central já no início da pesquisa.[46]

Estes resultados endossam os achados nos testes de comparação de Kruskal wallis, que comparou as variáveis periodontais entre os diferentes estádios II, III e IV, demonstrando que a concentração de participantes do estudo era maior no estágio IV, ou seja, no estágio que representa maior gravidade, e o contrário, também é verdadeiro.

Segundo Genco et al. 2020, a DM e a obesidade são comorbidades que costumam coexistir. Isso conseqüentemente gera um estado hiperinflamatório [31], o que sustenta resultados importantes deste estudo que, apesar de não apresentar diferença estatística no IMC e nem no colesterol total, obteve resultados estatísticos significativos em outros parâmetros como TGL e CC, além de um IMC significativo, que reforça o papel da obesidade neste processo.

O estudo de Hajishengallis et al. 2021, associa o aumento dos níveis do LDL, no contexto da DP, e redução nos níveis de LDL, similar a Schenkein et al. 2020, que afirmaram que pacientes com quadros crônicos da doença possuem níveis mais baixos de HDL e mais altos de TGL. [27,47] No caso do estudo aqui discorrido, a piora da carga inflamatória devido às condições metabólicas podem corroborar para o quadro aqui observado. Desse modo, os níveis de HDL mais altos diferenciam estatisticamente o grupo CT do grupo DM.

Adicionalmente, a obesidade atua como uma comorbidade que também contribui para o aumento dos níveis de proteína C reativa [44,48], justificando os resultados, de correlação positiva, apesar de moderada entre PCR e IMC, CC e fraca entre a HbA1c e TGL, indicando estado inflamatórios de um paciente de peso corporal maior.

Estudos como o de Teles et al. 2021, demonstram em seus resultados que controles de desregulados níveis glicêmicos promovem mudanças na diversidade do microbioma oral, pela redução na diversidade, o que resulta em alterações na resposta imunológica dos hospedeiros. Contrastando com Longo et al. 2018, que traz que estudos que associam a DP com uma gama microbiana maior do que as condições de saúde e, Casarin et al., 2013, que observaram uma maior diversidade microbiana em participantes com diabetes em comparação aos não diabéticos. Diante disso, é plausível considerar que o microbioma pode ser lapidado de acordo com as condições do microambiente, resultado de influências locais, sistêmicas, genéticas e sociais, que vai atuar como filtro, selecionando espécies compatíveis [43,47,49–51].

As análises obtidas pelos testes de Kruskal wallis apontaram correlações negativas entre SS e PS ≤ 3 mm, em que uma maior média de SS representa uma menor porcentagem de sítios em estado de saúde periodontal, resultado similar a correlação positiva entre SS e %PS ≥ 4 mm < 6 mm e %PS ≥ 6 mm, apesar da correlação ter sido fraca no que se referia a %PS ≥ 6 mm, este resultado pode ter se dado em virtude da pouca quantidade de sítios com esta profundidade.

Correlações negativas, apesar de fracas, foram encontradas entre PCR, os parâmetros periodontais %PS ≥ 6 mm, NIC, NIC ≥ 3 mm e NIC ≥ 5 mm.

No entanto, é ainda necessário um maior aprofundamento no âmbito da influência dos níveis glicêmicos sob as relações microbianas, para melhor compreensão, de forma que se contribua para o único consenso atual no qual a DM intensifica a patogenicidade, tornando os indivíduos mais suscetíveis [32,42]. Ademais, é necessário detalhar nestes estudos sobre a composição do microbioma e dos biofilmes aspectos como controle ou não dos níveis glicêmicos destes pacientes por uso de medicamentos além dos seus estilos de vida [43].

Os únicos, porém, relevantes índices que apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre subgrupos DM-1, 2 e 3 foram as taxas de HbA1c e PCR com taxas mais altas para o subgrupo DM-3, correspondente ao grupo de diagnóstico de >10 anos.

Os testes de correlação do subgrupo DM-3 analisaram os índices periodontais PS ≥ 6 mm, NIC ≥ 3 mm e < 5 mm e NIC ≥ 5 mm nos estádios II, III e IV. A relevância das evidências dos resultados se dá pelo maior risco desse subgrupo desenvolver DP, confirmado por Genco et al. 2020, que a inflamação é o link entre estas doenças e a via inflamatória, se confirmando pelas concentrações aumentadas de citocinas pró-inflamatórias tanto no soro, quanto na saliva e no líquido crevicular, além de marcadores inflamatórios elevados nos tecidos periodontais, que disseminados na circulação têm influência na resistência insulínica [31].

Considerando que não foi possível no presente estudo a análise estatística em relação ao grau da periodontite, não foi possível verificar correlação direta entre o comportamento da periodontite, mesmo com grupos com taxas mais altas de HbA1c, não se observando pior DP. Critério na atual classificação de seu percentual é indicador objetivo que permite dimensionar a gravidade e taxa de progressão da periodontite em paciente com DM [14]. Sendo assim, serão necessárias novas análise de forma mais pareada possível.

Como discutiram Banjar et al. 2023 aspectos relevantes a se considerar é de que a população do estudo em que os dados foram coletados estão no contexto de um hospital universitário, que não pode ser generalizado para uma população com diferentes origens sociodemográficas, ambientais e culturais [14], pois é nítido que a população do estudo era uma população que apresentava baixa porcentagem de sangramento, ou seja, pouca inflamação e também percentual de bolsas moderadas pequeno. Também, um estudo transversal é um recorte pelo qual não se é possível avaliar a progressão da DP, além de não permitir analisar possíveis alterações da HbA1c no grupo CT.

5 CONCLUSÃO -

Os resultados do estudo demonstraram que os índices periodontais não apresentaram diferenças estatísticas significativas quando comparados os grupos CT e DM, apesar de os níveis de HbA1c, fator modificador da DP, apresentar diferença entre eles, ou seja, não houve a correlação direta de alteração na progressão da doença que a Nova Classificação das Doenças Periodontais e Peri-implantes propõe.

Sendo assim, embora seja reconhecida na literatura uma relação bidirecional entre a DM2 e DP, essa relação envolve diversos fatores, incluindo mediadores inflamatórios que não foram avaliados neste estudo. No entanto, com relação à HbA1c, tempo de diagnóstico em determinado estágio da doença, não foram obtidos resultados estatisticamente significativos. Esses resultados reforçam a complexidade desta interação, além de indicar que fatores como obesidade, estado inflamatório sistêmico e características individuais interferem na relação analisada.

Além disso, há também limitações da própria amostra, por não ser paramétrica e possuir grupos reduzidos, que pode ter papel influenciador nos resultados apresentados. Por isso, ainda são necessários estudos mais robustos para elucidar a influência da HbA1c no estado periodontal, além de melhorar a compreensão sobre os mecanismos inflamatórios e suas repercussões orais. E, os recortes no contexto de patogenias possuem danos cumulativos decorrentes de alterações que requerem tempo e são influenciáveis pelo estilo de vida.

Por fim, fica evidente que as conclusões e os resultados estudados demonstram a relevância que a pesquisa possui. Nesse espectro, não só a continuação, mas o aprimoramento contínuo do trabalho, que vise à melhoria sistêmica do entendimento acerca da relação da HbA1c e o tempo de diagnóstico da Diabetes Mellitus Tipo 2 sobre o estágio e grau da periodontite, representa um ponto fulcral na promoção de efetiva qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- [1] Chee B, Park B, Bartold PM. Periodontitis and type II diabetes: A two-way relationship. *Int J Evid Based Healthc* 2013;11:317–29. <https://doi.org/10.1111/1744-1609.12038>.
- [2] Alhassani AA. The influence of periodontitis case definition on the association between periodontal disease and glycaemic status. *Community Dent Oral Epidemiol* 2023. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12839>.
- [3] Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, vol. 45, Blackwell Munksgaard; 2018, p. S162–70. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>.
- [4] Sima C, Glogauer M. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Curr Diab Rep* 2013;13:445–52. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0367-y>.
- [5] Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 2018;89:S159–72. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>.
- [6] Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: A two-way relationship. *Br Dent J* 2014;217:433–7. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.907>.
- [7] Romano F, Perotto S, Mohamed SEO, Bernardi S, Giraudi M, Caropreso P, et al. Bidirectional association between metabolic control in type-2 diabetes mellitus and periodontitis inflammatory burden: A cross-sectional study in an Italian population. *J Clin Med* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/jcm10081787>.
- [8] 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care* 2022;45:S17–38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
- [9] IDF Diabetes Atlas 10th edition. n.d.
- [10] Kim SH, Lee J, Kim WK, Lee YK, Kim YS. HbA1c changes in patients with diabetes following periodontal therapy. *J Periodontal Implant Sci* 2021;51:1–10. <https://doi.org/10.5051/jpis.2005620281>.

- [11] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2020;21:1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.
- [12] Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1990 Aug;13(8):836-40. doi: 10.2337/diacare.13.8.836. PMID: 2209317.
- [13] Loe H. Periodontal Disease The sixth complication of diabetes mellitus. n.d.
- [14] Banjar A, Alyafi R, AlGhamdi A, Assaggaf M, Almarghlani A, Hassan S, et al. The relationship between glycosylated hemoglobin level and the stage of periodontitis in individuals without diabetes. *PLoS One* 2023;18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279755>.
- [15] Kim SH, Lee J, Kim WK, Lee YK, Kim YS. HbA1c changes in patients with diabetes following periodontal therapy. *J Periodontal Implant Sci* 2021;51:1–10. <https://doi.org/10.5051/jpis.2005620281>.
- [16] Demmer RT, Trinquart L, Zuk A, Fu BC, Blomkvist J, Michalowicz BS, et al. The Influence of Anti-Infective Periodontal Treatment on C-Reactive Protein: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2013;8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077441>.
- [17] Alasqah M, Mokeem S, Alrahlah A, Al-Hamoudi N, Abduljabbar T, Akram Z, et al. Periodontal parameters in prediabetes, type 2 diabetes mellitus, and non-diabetic patients. *Braz Oral Res* 2018;32:e81. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0081>.
- [18] Al-Shammari KF, Al-Ansari JM, Moussa NM, Ben-Nakhi A, Al-Arouj M, Wang H-L. Association of periodontal disease severity with diabetes duration and diabetic complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol* 2006;8:109–14.
- [19] Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and*

- Clinical Endocrinology and Diabetes 2019;127:S1–7. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>.
- [20] Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, Pietrani NT, Fernandes AP, Gomes KB. The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99:85–92. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.09.003>.
- [21] Albert DA, Ward A, Allweiss P, Graves DT, Knowler WC, Kunzel C, et al. Diabetes and oral disease: Implications for health professionals. *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1255, Blackwell Publishing Inc.; 2012, p. 1–15. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06460.x>.
- [22] Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *American Physiological Society* 2013;93:137–88. <https://doi.org/https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>.
- [23] Stanfield CL. *Fisiologia Humana*, 5ª edição. n.d.
- [24] Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;18:110–6. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165151>.
- [25] Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;18:117–24. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190502103733>.
- [26] Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014;57:2465–74. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3369-7>.
- [27] Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol* 2021;21:426–40. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>.
- [28] Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000* 2020;84:14–34. <https://doi.org/10.1111/prd.12331>.

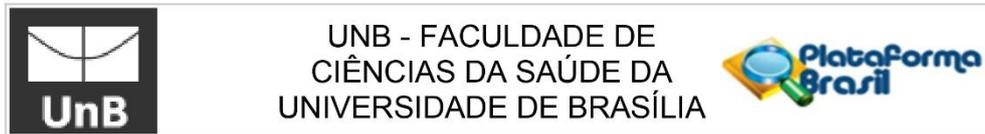
- [29] Newman MG. Newman e Carranza - Periodontia Clínica. (13th edição). [Rio de Janeiro]: Grupo GEN; 2020.
- [30] Zhao M, Xie Y, Gao W, Li C, Ye Q, Li Y. Diabetes mellitus promotes susceptibility to periodontitis—novel insight into the molecular mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1192625>.
- [31] Hajishengallis G, Lamont RJ, Koo H. Oral polymicrobial communities: Assembly, function, and impact on diseases. *Cell Host Microbe* 2023;31:528–38. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.02.009>.
- [32] Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol 2000* 2020;83:7–13. <https://doi.org/10.1111/prd.12344>.
- [33] Chipashvili O, Utter DR, Bedree JK, Ma Y, Schulte F, Mascarin G, et al. Episymbiotic Saccharibacteria suppresses gingival inflammation and bone loss in mice through host bacterial modulation. *Cell Host Microbe* 2021;29:1649-1662.e7. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.09.009>.
- [34] Tonetti MS, Chapple ILC. Biological approaches to the development of novel periodontal therapies - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*, vol. 38, 2011, p. 114–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01675.x>.
- [35] Sanz M, Ceriello A, Buyschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol* 2018;45:138–49. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12808>.
- [36] Enteghad S, Shirban F, Nikbakht MH, Bagherniya M, Sahebkar A. Relationship Between Diabetes Mellitus and Periodontal/Peri-Implant Disease: A Contemporaneous Review. *Int Dent J* 2024;74:426–45. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.03.010>.
- [37] Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An

- update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol* 2018;45:167–87. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12837>.
- [38] Steffens JP, Fogacci JP, Barcellos CRG, Oliveira C da SS de, Marques FV, Custódio Júnior J, et al. Clinical management of the interrelationship between diabetes and periodontitis: joint guidelines by the Brazilian Society of Periodontology (SOBRAPE) and the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Brazilian Journal of Periodontology* 2022;32:90–113. <https://doi.org/10.14436/0103-9393.32.1.090-113.oar>.
- [39] Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2013;40. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12084>.
- [40] Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol* 2018;89:S1–8. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0157>.
- [41] Tatiane AR, De Souza C, Victória R, Da C, Lima S, Aparecida M, et al. RESUMO DO NOVO ESQUEMA DE CLASSIFICAÇÃO PARA DOENÇAS E CONDIÇÕES PERIODONTAIS E PERI-IMPLANTES-WORLD WORKSHOP 2017 Autores Letícia Cavassini Torquato. 2019.
- [42] Wu Y, Li D, Vermund SH. Advantages and Limitations of the Body Mass Index (BMI) to Assess Adult Obesity. *Int J Environ Res Public Health* 2024;21. <https://doi.org/10.3390/ijerph21060757>.
- [43] Teles F, Wang Y, Hajishengallis G, Hasturk H, Marchesan JT. Impact of systemic factors in shaping the periodontal microbiome. *Periodontol 2000* 2021;85:126–60. <https://doi.org/10.1111/prd.12356>.
- [44] Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontol 2000* 2020;83:90–106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>.
- [45] Kim EK, Lee SG, Choi YH, Won KC, Moon JS, Merchant AT, et al. Association between diabetes-related factors and clinical periodontal parameters in type-2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health* 2013;13. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-13-64>.

- [46] Kebede TG, . Does periodontitis affect diabetes incidence and haemoglobin A1c change An 11year followup study. *Diabetes Metab.* 2018 n.d.
- [47] Sabharwal A, Ganley K, Miecznikowski JC, Haase EM, Barnes V, Scannapieco FA. The salivary microbiome of diabetic and non-diabetic adults with periodontal disease. *J Periodontol* 2019;90:26–34. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0167>.
- [48] Genco RJ, Borgnakke WS. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontol 2000* 2020;83:40–5. <https://doi.org/10.1111/prd.12270>.
- [49] Longo PL, Dabdoub S, Kumar P, Artese HPC, Dib SA, Romito GA, et al. Glycaemic status affects the subgingival microbiome of diabetic patients. *J Clin Periodontol* 2018;45:932–40. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12908>.
- [50] Casarin RCV, Barbagallo A, Meulman T, Santos VR, Sallum EA, Nociti FH, et al. Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2013;48:30–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2012.01498.x>.
- [51] Filoche S, Wong L, Sissons CH. Oral biofilms: Emerging concepts in microbial ecology. *J Dent Res* 2010;89:8–18. <https://doi.org/10.1177/0022034509351812>.

ANEXOS

Considerações do parecer consubstanciado do CEP, ratificando a aprovação do comitê de ética CAAE: 87962818.4.0000.0030.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Saúde bucal de pacientes portadores de Diabetes Mellitus: diagnóstico e tratamento de alterações salivares, doença periodontal, patologias endodônticas e cárie dentária

Pesquisador: MARIA DO CARMO MACHADO GUIMARÃES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 87962818.4.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE APOIO A PESQUISA DO DISTRITO FEDERAL FAPDF

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.666.423

Apresentação do Projeto:

Local de realização do projeto: Hospital Universitário de Brasília

Patrocinador principal: Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF).

"Resumo:

O Diabetes Mellitus (DM) pode predispor a manifestações sistêmicas e bucais, principalmente quando há um controle glicêmico inadequado. Dentre os distúrbios mais frequentemente observados na cavidade bucal dos portadores de DM destacam-se: xerostomia, hipossalivação, doença periodontal, hálito cetônico e cárie dentária (especialmente cárie radicular). Até o presente momento, a correlação entre as alterações salivares e os agravos observados na saúde bucal dos pacientes portadores de DM foram pouco investigadas. Além disso, maior compreensão da influência do diabetes nas alterações ecológicas da cavidade bucal e o impacto nas alterações microbiológicas da saliva, saburra lingual e biofilme dental supra e subgingival representa um aspecto fundamental para o estabelecimento de medidas terapêuticas específicas para o manejo odontológico de pacientes portadores de DM. Os objetivos do presente estudo compreenderão a análise do impacto do diabetes e do nível e controle metabólico nas prevalências de doenças e nos agravos de saúde bucal e na qualidade de vida, assim como, das alterações microbiológicas dos diferentes nichos ecológicos bucais em comparação aos indivíduos portadores de doenças

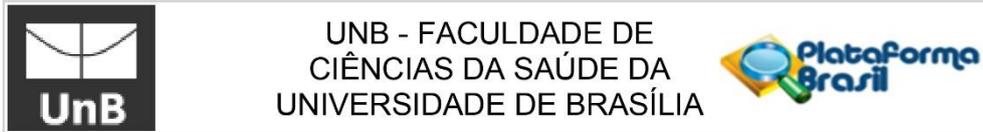
Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900

UF: DF **Município:** BRASILIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.666.423

periodontais, assim como, aos indivíduos saudáveis, bem como se o letramento em saúde bucal se modifica após o início do tratamento odontológico."

"Metodologia Proposta:

"**Delineamento:** Este será um estudo comparativo, com intuito de correlacionar o impacto alterações salivares na prevalência e microbiota de halitose, doença periodontal, patologias endodônticas e cárie radicular, em indivíduos portadores de DM associada ou não a doença periodontal, comparados a indivíduos apenas com diabetes, apenas com doença periodontal e saudáveis. Em etapa subsequente, serão feitas avaliações longitudinais do impacto do tratamento periodontal, tratamento endodôntico, do manejo clínico da hipossalivação e de intervenções restauradoras e não restauradoras para cárie radicular no restabelecimento da saúde oral e na qualidade de vida. O letramento em saúde bucal e a qualidade de vida serão avaliados antes e após o tratamento odontológico.

Local de realização: Hospital Universitário de Brasília.

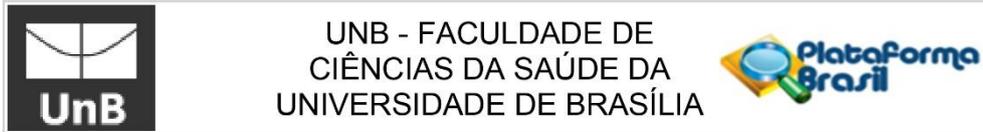
Amostragem:

- **Seleção de pacientes:** Serão recrutados pacientes atendidos na Unidade de Saúde Bucal do Hospital Universitário de Brasília (HUB/UnB/Ebserh) encaminhados pela equipe médica do HUB, bem como pacientes atendidos no projeto de diabetes do ambulatório de endocrinologia do HUB.
- **Tamanho da amostra:** A amostra do estudo compreenderá indivíduos pareados por sexo e idade, em quatro grupos:
 - Grupo DP+DM: Pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 e com diagnóstico de periodontite crônica;
 - Grupo DM: Pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 e sem diagnóstico de periodontite crônica;
 - Grupo DP: Pacientes sistemicamente saudáveis com diagnóstico de periodontite crônica;
 - Grupo C (controle): pacientes sistemicamente saudáveis e com saúde periodontal. Além desses, pacientes do projeto de diabetes do ambulatório de endocrinologia do HUB serão incluídos. Esperam-se 25 pacientes diabéticos com doença periodontal (grupo DM + DP) e conseqüentemente 25 para os demais grupos (grupos DM, DP e C). Para qualidade de vida e letramento em saúde bucal, além dos pacientes dos quatro grupos (DM + DP, DM, DP e C), serão recrutados 50 pacientes do projeto de diabetes do ambulatório de endocrinologia do HUB, antes do início do tratamento odontológico.

Protocolo clínico (desenho experimental): As atividades clínicas e laboratoriais a serem desenvolvidas no projeto ocorrerão na seguinte ordem:

- 1 - avaliação da autopercepção de halitose; do impacto da condição bucal na qualidade de vida e

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.666.423

do grau de letramento em saúde bucal;

2- levantamento das condições de saúde geral e diagnóstico da condição bucal (salivar, halitose, periodontal e endodôntica; risco e presença de cáries coronárias e radiculares e hábitos alimentares);

3- coleta de saliva, biofilme dental e de saburra lingual;

4-abordagens preventivas e terapêuticas voltadas para o controle dos processos infecciosos e manejo da hipossalivação;

5- coleta de amostras de polpa dos canais radiculares em tratamento endodôntico; 6- avaliação do efeito do tratamento odontológico na para melhoria da qualidade de vida e letramento;

7- Processamento e análise microbiológica das amostras de saliva, canal radicular, biofilme dental e saburra lingual. Para detalhamento dos procedimentos solicita-se consultar o projeto completo anexado.”

Critério de Inclusão:

“Serão incluídos nesse trabalho os pacientes portadores de Diabetes Mellitus do tipo 2 e Periodontite Crônica, atendidos no projeto de extensão de ação contínua intitulado “Tratamento Periodontal em pacientes portadores de Diabetes mellitus tipo 1 e 2”, do Departamento de Odontologia da Universidade de Brasília, independentemente de sexo, faixa etária e nível de controle metabólico (grupo DM + DP). Da mesma população serão recrutados os pacientes diabéticos sem doença periodontal (grupo DM). Também serão incluídos pacientes saudáveis sistemicamente com diagnóstico de periodontite crônica, atendidos nas clínicas de graduação da Unidade de Saúde Bucal do HUB (grupo DP). Por fim, para inclusão no grupo controle, os indivíduos deverão ser livres de diabetes ou doenças sistêmicas que interfiram no fluxo salivar e ter saúde periodontal (grupo C), também recrutados entre os pacientes atendidos nas clínicas de graduação da Unidade. Cada grupo será composto por igual número de participantes pareados por sexo e faixa etária. Para os grupos DM+DP e DP serão selecionados indivíduos baseando-se nos seguintes critérios: indivíduos com, no mínimo, presença de 15 dentes; no mínimo 30% dos sítios periodontais com profundidade de sondagem 4 mm e, ao menos dois dentes com perda de inserção 3 mm; idade 30 anos. Os grupos DM e controle deverão apresentar idade 30 anos, com o periodonto saudável clínica e radiograficamente e, com presença de, no mínimo, 20 dentes (com profundidade de sondagem clínica 3 mm, nível de inserção clínica 3 mm, 20% dos sítios com sangramento à sondagem (saúde periodontal). Para qualidade de vida e letramento em saúde bucal, os participantes em tratamento odontológico serão aqueles já incluídos no projeto (grupos

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte

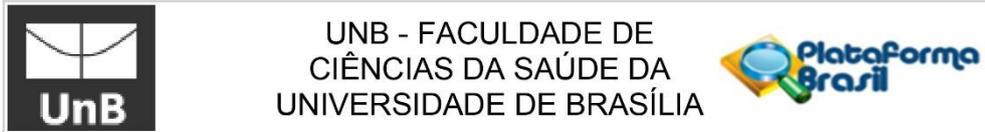
CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.666.423

DM + DP, DM, DP e C), enquanto os pacientes diabéticos antes do início do tratamento odontológico serão recrutados entre os participantes do projeto de diabetes do ambulatório de endocrinologia do HUB. Todos os participantes serão convidados a participar pessoalmente, individualmente, no momento da consulta médica ou odontológica.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos os pacientes usuários de medicamentos que promovam alterações no fluxo salivar; pacientes portadores de diabetes com presença de complicações e comorbidades sistêmicas graves; pacientes transplantados; pacientes com história positiva de epilepsia; com dificuldade de coordenação motora; com presença de condições sistêmicas que possam influenciar a fisiologia da glândula salivar, tais como: hipotireoidismo, história de radioterapia nas regiões de cabeça e pescoço, tratamento de quimioterapia que antecede 3 meses. Pacientes que tenham sido submetidos a tratamento periodontal nos últimos seis meses; que estejam fazendo uso continuado de medicamentos como antimicrobianos, imunomoduladores ou anti-inflamatórios nos últimos três meses; com idade < 30 anos e etnias indígenas. Além disso, para todos os grupos serão excluídos pacientes com lesões na mucosa, em período gestacional, consumidores de álcool, tabaco e outras drogas.”

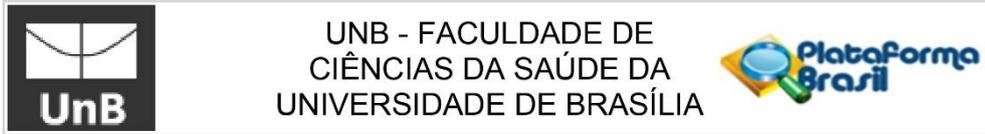
“Tamanho da Amostra no Brasil: 150.”

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro/número de indivíduos/intervenções a serem realizadas:

- Periodontite Crônica / 25 / tratamento odontológico (para cárie, doença periodontal e hipossalivação);
- Grupo diabetes do HUB / 50 / Avaliação letramento e qualidade de vida
- Diabetes Mellitus / 25 / tratamento odontológico (para cárie, doença periodontal e hipossalivação);
- Controle (saudáveis) / 25 / tratamento odontológico (para cárie, doença periodontal e hipossalivação);
- Diabetes Mellitus + Periodontite Crônica / 25 / tratamento odontológico (para cárie, doença periodontal e hipossalivação).

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.666.423

Não.

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não.

Objetivo da Pesquisa:

“Objetivo Primário:

Avaliar o impacto do DM e do nível e controle metabólico nas prevalências de doenças e nos agravos de saúde bucal e na qualidade de vida, analisando alterações microbiológicas e o efeito do manejo da hipossalivação e dos tratamentos voltados para o restabelecimento da saúde bucal e na melhoria da qualidade de vida em pacientes portadores de diabetes.

Objetivo Secundário:

- 1) diagnosticar a presença de alterações salivares e correlacioná-la ao DM e o nível de controle glicêmico a partir da concentração da hemoglobina glicosilada (HbA1c);
- 2) avaliar a presença de xerostomia e hipossalivação em indivíduos portadores de DM, comparando-as com indivíduos com doença periodontal e sadios;
- 3) avaliar ocorrência (prevalência/extensão/severidade) de cárie coronária e radicular em pacientes com DM, observando se há uma correlação negativa entre cárie e doença periodontal;
- 4) comparar longevidade de restaurações de cárie radicular com uso de dois materiais indicados para tais lesões (resina composta e cimento de ionômero de vidro);
- 5) comparar controle de lesões de cárie radicular e hipersensibilidade dentinária com uso de dois diferentes tipos de veículos de flúor (dentifrício 5000ppm/F ou Verniz Fluoretado);
- 6) diagnosticar a presença de patologias endodônticas e avaliar a prevalência/ extensão/severidade das mesmas em pacientes com DM, correlacionando-as com halitose, índice de placa, saburra lingual e cárie radicular;
- 7) avaliar o efeito do controle metabólico e controle de açúcar no controle de cárie dentária, coronária e radicular;
- 8) diagnosticar a presença de alterações quantitativas e qualitativas na saliva, correlacionando-as com halitose, índice de placa, saburra lingual, cárie radicular;
- 9) avaliar o impacto do controle glicêmico nas alterações do hálito em pacientes portadores de DM do tipo 2;
- 10) identificar os fatores bucais mais frequentemente relacionados à halitose, nos pacientes

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900

UF: DF **Município:** BRASILIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.666.423

portadores de DM do tipo 2;

11) correlacionar as alterações do teste organoléptico com as alterações salivares, presença de saburra lingual e de doença periodontal nos pacientes portadores de Diabetes Mellitus do tipo 2;

12) comparar a microbiota, por meio da composição e função, de diferentes sítios orais;

13) avaliar se o DM ou um status de hiperglicemia influencia nos níveis de expressão gênica das bactérias do biofilme dental localizado em diferentes nichos orais, em comparação com indivíduos com saudáveis;

14) avaliar comparativamente a expressão de citocinas inflamatórias, em amostras de saliva, de plasma e polpa dentária de pacientes portadores de DM.

15) avaliar a efetividade das terapias de estimulação salivar, por meio do uso do TENS e laser em baixa potência, tanto individualmente como em conjunto, no aumento do volume salivar e melhora do desconforto da hipossalivação e xerostomia, em pacientes portadores de Diabetes Mellitus;

16) avaliar o efeito da estimulação da saliva no tratamento de cárie dentária de pacientes com hipossalivação;

17) avaliar se as condições de saúde bucal afetam a qualidade de vida de pacientes portadores de DM;

18) avaliar o grau de letramento em saúde bucal de pacientes portadores de DM;

19) analisar se o tratamento odontológico modifica a qualidade de vida e letramento de pacientes portadores de DM."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos:

O material biológico (placa bacteriana, saliva, saburra e amostras do canal radicular em tratamento endodôntico) coletado será em pequena quantidade, não existindo danos previstos além do desconforto associado ao tratamento odontológico indispensável para à saúde do paciente. Todos os tratamentos ofertados no estudo são tradicionais e usados regularmente, não havendo novos tratamentos em teste e incluem: tratamento periodontal, endodôntico e restaurador convencionais, que podem causar desconforto durante ou após os procedimentos. Para evitar esses riscos, os pacientes receberão se necessário anestesia prévia à realização dos procedimentos. Para minimizar qualquer risco inerente ao uso de laser para estimulação salivar, os pacientes receberão um óculos de proteção específico para ser utilizado durante o tratamento. A terapia de estimulação salivar elétrica com o uso do TENS, pode causar leve sensação de dormência na região da aplicação do

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte

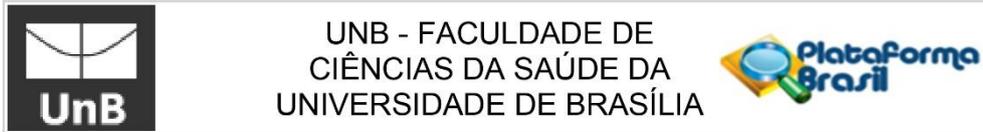
CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.666.423

estímulo e leves espasmos musculares, os quais cessam imediatamente após o desligamento do aparelho. Estes desconfortos podem ser minimizados com a graduação da intensidade do estímulo, pois o aparelho permite a graduação de acordo com a tolerância individual de cada paciente. Os pacientes também precisarão despende mais tempo para preenchimento de questionários de qualidade de vida e letramento. Para reduzir este desconforto, o paciente irá preencher o questionário nos mesmos dias das consultas de diagnóstico e tratamento, não requerendo o comparecimento a consulta adicional. Por fim há o risco de exposição acidental de informações pessoais, obtidas por meio das respostas aos questionários aplicados. Para minimizar esse risco, os questionários não serão identificados pelos nomes dos participantes, mas pela codificação que recebem ao ingressar na pesquisa, composta pelo grupo a que pertencem e o número de ordem (por exemplo: DBDP 01, DB12, DP02, GC04, etc.).

Benefícios:

Todos os voluntários (mesmo os que já estão no projeto aprovado previamente) receberão tratamento para as necessidades bucais básicas, incluindo agora as restaurações de cárie, tratamento endodôntico (de canal) e tratamento da hipossalivação, bem como o diagnóstico completo de fatores etiológicos de doenças orais, além do tratamento periodontal que já era ofertado. Os pacientes do projeto de diabetes do ambulatório de endocrinologia do HUB, concordando em participar da pesquisa ou não, serão convidados a participar do projeto de extensão desenvolvido na clínica odontológica, a fim de receberem tratamento odontológico.”

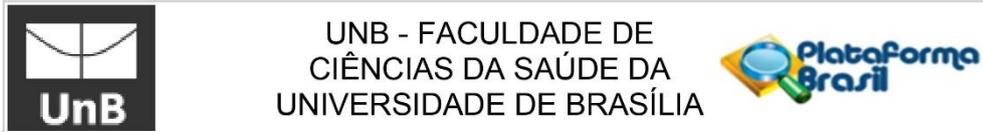
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de Projeto de Pesquisa de Maria do Carmo Machado Guimarães, do Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB a ser realizado no Hospital Universitário de Brasília. Constam da Equipe de Pesquisa: Cristine Miron Stefani, Daniela Corrêa Grisi, Naile Dame, Laudimar Oliveira, Loise Pedrosa Salles e Valeria Martins de Araujo Carneiro.

O Cronograma apresenta como “Data do Primeiro Recrutamento: 06/06/2018” e previsão de término em dezembro de 2019. O Projeto de Pesquisa possui orçamento de R\$ 69.086,72, com aquisição de instrumentos, materiais e execução de serviços de laboratório, tendo como patrocinador principal a Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal - FAPDF (Edital 04/2017 - Seleção Pública de Propostas de Pesquisa Científica, Tecnológica e Inovação Demanda Espontânea. Protocolo: 16991.78.45532.26042017).

Tem-se ainda as informações de que “o projeto será inicialmente vinculado a 18 alunos de

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.666.423

iniciação científica." e de que "a parte inicial deste estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB (processo no. 46609515.7.0000.0030 - "Efeito da terapia periodontal não cirúrgica no perfil microbiológico, imunocelular, de imunoglobulinas e na dosagem de citocinas pró e antiinflamatórias provenientes de sangue periférico e saliva de indivíduos com diabetes tipo 2"). Este novo projeto está sendo enviado para avaliação ética dos novos procedimentos incluídos: coletas de amostras de placa dental, saburra, polpa endodonticamente comprometida e saliva, e aplicação de dois questionários (qualidade de vida e letramento em saúde bucal), além dos resultados dos tratamentos periodontal, endodôntico, restaurador e de estimulação salivar fornecidos no projeto de extensão." .

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos analisados para emissão do presente parecer:

1. Informações Básicas do Projeto - "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1061824.pdf", postado em 21/05/2018.
2. Projeto Detalhado - "Projeto_Diabetes_FAP_DF_modificado.doc", postado em 21/05/2018
3. Carta de resposta às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado No. 2.638.203 - "Carta_resposta_pendencias_CEP.doc", postado em 21/05/2018
4. Modelo de TCLE - "TCLE_modificado.doc", postado em 17/05/2018.

Recomendações:

Não se aplicam.

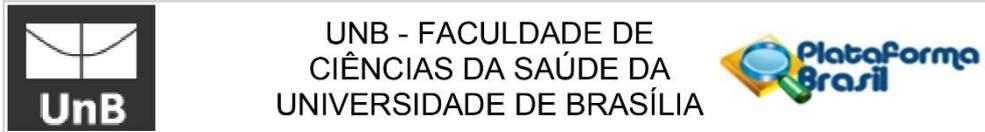
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado No. 2.638.203:

1 – Solicita-se incluir, dentre os "Riscos" da pesquisa, a exposição de informações pessoais do participante da pesquisa, como aquelas constantes do "Questionario_halitose.pdf", no item "HISTÓRICO EMOCIONAL" (por exemplo, "Apresenta tendência a depressão", "Fez ou faz algum tratamento psiquiátrico"). Da mesma forma, deve estar garantido a Confidencialidade das informações obtidas (Res. CNS 466/2012, II.22; Norma Operacional CNS 001/2013, item 3.3 e 3.4).

RESPOSTA:

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro	
Bairro: Asa Norte	CEP: 70.910-900
UF: DF	Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947	E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.666.423

o risco de exposição acidental de informações sigilosas dos participantes da pesquisa, bem como as maneiras de minimizá-lo (codificação dos questionários, com omissão do nome dos participantes), foi incluído no projeto de pesquisa (página 9, último parágrafo, trecho evidenciado em amarelo) e também no TCLE (5º parágrafo, página 1, no item "riscos", trecho evidenciado em amarelo).

ANÁLISE:

Conforme informado, a alteração encontra-se nos documentos "Projeto_Diabetes_FAP_DF_modificado.doc", postado em 21/05/2018, item "Considerações éticas, avaliação de riscos e benefícios", página 9 de 21, no último parágrafo, "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1061824.pdf", postado em 21/05/2018, página 6 de 10, item "Riscos", e "TCLE_modificado.doc", postado em 17/05/2018, item "Riscos", página 1 de 2.

PENDÊNCIA ATENDIDA

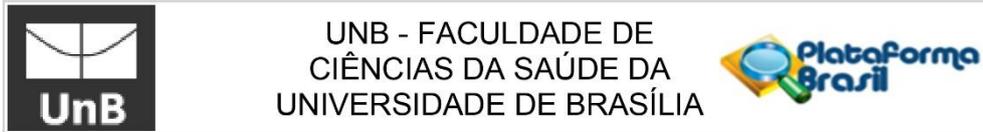
2 - Quanto à coleta/armazenamento de material para realização de exames e avaliações:

2.1 - Constam na metodologia da pesquisa, os seguintes trechos: "coleta de saliva, biofilme dental e de saburra lingual, coleta de amostras de polpa dos canais radiculares em tratamento endodôntico", dentre outros, bem como o "processamento e análise microbiológica das amostras de saliva, canal radicular, biofilme dental e saburra lingual", "Avaliação da microbiota por técnicas de metagenômica/metatranscriptômica", "Será feita uma análise de virulência dos organismos mais ativos.". Solicita-se informar no documento "Projeto_Diabetes_FAP_DF_Final.doc", onde ficarão armazenadas as amostras biológicas coletadas dos participantes de pesquisa e quem ficará responsável pelo armazenamento e controle, bem como a realização das análises e testes.

RESPOSTA:

As amostras de polpa inflamada de canais radiculares, material de descarte coletado durante o tratamento endodôntico, serão transferidas para microtubos estereis do tipo Eppendorf, mantidas em gelo, e imediatamente processadas para extração de RNA no Laboratório de Fisiologia Respiratória da Faculdade de Medicina da UnB. As amostras assim obtidas servirão apenas como material de template para diagnóstico de expressão por real-time PCR (qPCR) de citocinas. O experimento de qPCR será executado no laboratório de Biologia Molecular da UnB. Todas as etapas desta metodologia serão executadas sob responsabilidade da Professora Dra. Loise Pedrosa Salles. Não será realizado armazenamento de tecidos ou material genético de nenhum paciente. As amostras de microorganismos de diferentes nichos bucais (saliva, saburra e biofilme) ficarão armazenadas no laboratório de microbiologia oral da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB, sob

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.666.423

responsabilidade da professora adjunta Nailê Damé-Teixeira, membro da equipe de pesquisadores envolvida no projeto, a qual também será responsável pela manipulação e análise das amostras, no referido laboratório. O projeto foi alterado, sendo as informações incluídas à página 14 (polpa dentária) e 17 (microorganismos), nos trechos evidenciados em amarelo.

ANÁLISE:

Conforme informado, a alteração encontra-se nos documentos "Projeto_Diabetes_FAP_DF_modificado.doc", postado em 21/05/2018, página 14 de 21, item "Protocolo clínico (desenho experimental)", subitem "• Coleta de amostras de polpa de canais radiculares com necessidade de tratamento endodôntico".

PENDÊNCIA ATENDIDA

2.2 - No documento "Planilha.doc", consta "Serviço de Terceiros" com "Serviço de sequenciamento de 20 amostras". Solicita-se informar nome e local no qual serão realizados os sequenciamentos;

RESPOSTA:

O DNA/RNA total dos microorganismos do biofilme será extraído no laboratório de microbiologia oral da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB, pela profa. Nailê Damé-Teixeira, e enviado para o serviço de sequenciamento no Laboratório de Geobiologia da PUCRS, em Porto Alegre, RS. O projeto foi alterado, e as informações incluídas à página 17, evidenciadas em amarelo.

ANÁLISE:

Conforme informado, a alteração encontra-se nos documentos "Projeto_Diabetes_FAP_DF_modificado.doc", postado em 21/05/2018, página 17 de 21, item "Protocolo clínico (desenho experimental)", subitem "• Avaliação da microbiota por técnicas de metagenômica/metatranscriptômica".

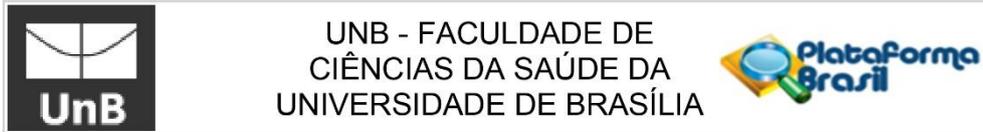
PENDÊNCIA ATENDIDA

2.3 – O Cronograma informa a coleta de material de jun a dez/2018 (Fase 1 e 2) e a realização de análise das amostras biológicas de jan a jul/2019 (Fase 3). Assim sendo, entende-se que haverá armazenamento de material biológico. Solicita-se adequação do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1061824.pdf", em seu item "Informações básicas. Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco? Não".

(Res CNS 466/2012, II.17; Norma Operacional CNS 001/2013, item 3.3 e 3.4; Res CNS 441/2011, Art. 1º, 1 e 4).

RESPOSTA:

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.666.423

o documento foi alterado, por meio de inclusão na Plataforma Brasil da informação que as amostras serão retidas para análise posterior.

Os documentos modificados (projeto e TCLE) foram anexados na plataforma. As mesmas solicitadas foram incluídas nas informações básicas do projeto na Plataforma Brasil.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Todas as pendências foram atendidas.

Não há óbices éticos para realização do presente estudo.

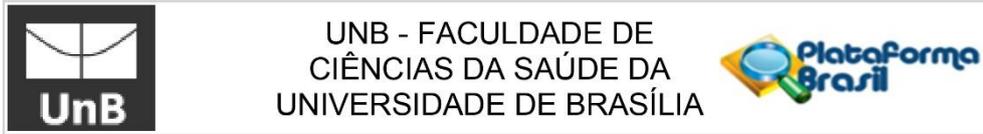
Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme a Resolução CNS 466/2012, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1061824.pdf	21/05/2018 11:52:59		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Diabetes_FAP_DF_modificado.doc	21/05/2018 11:52:09	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	Carta_resposta_pendencias_CEP.doc	21/05/2018 11:48:49	Cristine Miron Stefani	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado.doc	17/05/2018 14:34:23	Cristine Miron Stefani	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoRespCompromPesq.doc	18/04/2018 16:16:29	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	carta_ao_comite_de_etica.doc	18/04/2018 16:11:06	Cristine Miron Stefani	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	18/04/2018 16:10:16	Cristine Miron Stefani	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	18/04/2018 16:09:55	Cristine Miron Stefani	Aceito
Orçamento	Planilha.doc	18/04/2018	Cristine Miron	Aceito

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.666.423

Orçamento	Planilha.doc	16:05:36	Stefani	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_assinada.PDF	11/04/2018 11:48:37	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	Lattes_Valeria.pdf	11/04/2018 11:48:13	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	Lattes_Naile.pdf	11/04/2018 11:47:34	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	Lattes_Maria_do_Carmo.pdf	11/04/2018 11:46:00	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	Lattes_Loise.pdf	11/04/2018 11:43:41	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	Lattes_Laudimar.pdf	11/04/2018 11:40:15	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	Lattes_Daniela.pdf	11/04/2018 11:37:27	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	Lattes_Cristine.pdf	11/04/2018 11:31:13	Cristine Miron Stefani	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_ao_cep.pdf	11/04/2018 11:15:55	Cristine Miron Stefani	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_responsabilidade_pesquisador.pdf	11/04/2018 11:15:39	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	Questionario_halitose.pdf	11/04/2018 11:05:07	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	Questionario_xerostomia.pdf	10/04/2018 11:20:58	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	Ficha_clinica.pdf	10/04/2018 10:55:02	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	Termo_concordancia_coparticipante.doc	10/04/2018 10:41:07	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	Termo_ciencia_coparticipante.doc	10/04/2018 10:38:43	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	termo_ciencia_copar.pdf	10/04/2018 10:37:21	Cristine Miron Stefani	Aceito
Outros	termo_concorda_copar.pdf	10/04/2018 10:36:29	Cristine Miron Stefani	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Diabetes_FAP_DF_Final.doc	10/04/2018 10:33:19	Cristine Miron Stefani	Aceito

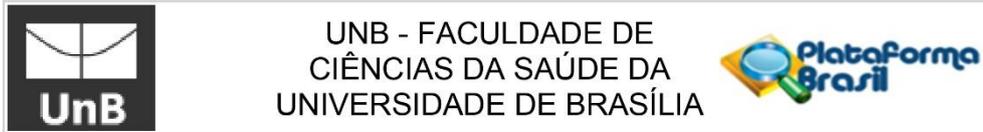
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.666.423

BRASILIA, 21 de Maio de 2018

Assinado por:
Marie Togashi
(Coordenador)

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com