

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE ODONTOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**  
**NÍVEL DOUTORADO**  
**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA – PERIODONTIA**

*Linha de Pesquisa*

*Epidemiologia, etiopatogenia e repercussão das doenças da cavidade bucal e estruturas anexas*

*Tese:*

**EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL NOS PARÂMETROS METABÓLICOS E PRESSÃO ARTERIAL DE PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME METABÓLICA: ANÁLISE PARCIAL DE UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

*Aluna:*

**BRUNA FRIZON GREGGIANIN**

*Orientador:*

**Prof. Dr RUI VICENTE OPPERMANN**

PORTO ALEGRE, ABRIL DE 2016

## CIP - Catalogação na Publicação

Frizon Greggianin, Bruna

EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL NOS PARÂMETROS METABÓLICOS E PRESSÃO ARTERIAL DE PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME METABÓLICA: ANÁLISE PARCIAL DE UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO / Bruna Frizon Greggianin. -- 2016.

105 f.

Orientador: Rui Vicente Oppermann.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. tratamento periodontal. 2. periodontite. 3. síndrome metabólica. 4. hemoglobina glicada. 5. parâmetros metabólicos. I. Vicente Oppermann, Rui, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**BRUNA FRIZON GREGGIANIN**

**EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL NOS PARÂMETROS METABÓLICOS E  
PRESSÃO ARTERIAL DE PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME  
METABÓLICA: ANÁLISE PARCIAL DE UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

*Orientador:* Dr RUI VICENTE OPPERMANN

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Nível Doutorado, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como pré-requisito final para a obtenção do título de Doutora em Clínica Odontológica com ênfase em Periodontia.

PORTO ALEGRE, ABRIL DE 2016

**DADOS CURRICULARES**

**Bruna Frizon Greggianin**

Nascimento: 25 de Março de 1985

Filiação: Eugênio Greggianin

Maria Cristina Frizon Greggianin

2003/2008 Graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia da Universidade de Brasília (UnB) – Brasília – DF

2009/2011 Especialização em Periodontia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre – RS

2009/2012 Mestrado Acadêmico em Clínica Odontológica – Periodontia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre – RS

2011/2013 Especialização em Odontologia Social pela Universidade de Brasília (UnB) – Brasília – DF

2012/2016 Doutoranda em Clínica Odontológica – Periodontia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre – RS

2014/2016 Professora Substituta de Periodontia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre - RS

***Dedico esta tese de Doutorado a minha família, Cris, Neno,  
Gabriel, Lucas e Laura e ao meu namorado, Renato, que  
mesmo estando distantes, sempre estiveram perto de mim...***

***Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo. Todos nós sabemos alguma coisa.  
Todos nós ignoramos alguma coisa. Por isso aprendemos sempre.”***

Paulo Freire

## ***Agradecimentos***

A seção de agradecimentos é a parte mais livre de uma tese, onde nos permitimos divagar sem formas e regras pré-estabelecidas. É o momento que escrevemos as nossas reflexões ocorridas durante todo o processo de construção deste documento final. E é o momento em que todas as pessoas e instituições envolvidas devem ser lembradas e devidamente agradecidas.

Estar apresentando esta tese foi sem sombra de dúvidas um grande desafio em diversos sentidos. Primeiramente, a mudança de cidade. Sair de uma zona de conforto, que era estar em casa, em Brasília, e apostar em iniciar uma vida acadêmica em Porto Alegre, longe das pessoas mais queridas, foi com certeza o primeiro desafio de todos. Porém, ser aceita no Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, primeiramente no Mestrado, e concomitantemente iniciar o curso de Especialização em Periodontia nesta casa, me desafiou na mesma moeda em que me fez confirmar que sim, eu tinha feito a escolha mais certa!

Três anos se passaram e dois títulos foram obtidos. A satisfação foi imensa e o amor pela Periodontia só cresceu. Não poderia ter sido diferente, me inscrevi na seleção para o Doutorado, e felizmente, consegui entrar! E como se não bastasse toda a minha satisfação de estar realizando um doutorado na UFRGS, fui aprovada como professora substituta em Periodontia! Pela primeira vez tive a bela chance de estar no processo ensino-aprendizagem como docente e não discente. Foi e está sendo uma experiência incrível que jamais esquecerei.

Agradeço as portas que foram abertas para mim pela UFRGS, instituição que tanto honro e me orgulho de ter tido a oportunidade de estudar nela. Levarei este nome para sempre!

Agradeço a oportunidade de ter sido bolsista CAPES tanto no Mestrado quanto no Doutorado. Demonstro também agradecimento aos financiamentos recebidos neste grande projeto, edital universal do CNPQ, financiamento do HCPA através de verba FIPE. Sem este aporte financeiro seria bastante complicado realizar esta pesquisa.

Agradeço com toda certeza aos meus pais, Cris e Neno, que sempre me deram todo o apoio necessário para seguir os meus desejos! Estar aqui hoje entregando uma tese e buscando o título de Doutora foi graças à confiança em mim depositada por todos vocês. As inúmeras ligações diárias, com frases de apoio e nunca desista, foram fundamentais para que este dia chegasse! Aos meus irmãos, Laura, Lucas e Gabriel. Laura, obrigada por tornar a minha vida mais leve e engraçada! Lucas e Gabriel, obrigada pelo apoio fraterno e as ajudas vindas do conhecimento médico de vocês!

Agradeço imensamente ao meu orientador, professor Dr Rui Oppermann, que me orienta desde a época do mestrado. É uma honra muito grande para mim ser sua orientada. Aprendi e ainda aprendo muito com o senhor! Obrigada por toda paciência, estímulo e conhecimentos a mim repassados! Com certeza levarei comigo um pouco do seu fascínio pela Periodontia! Muito obrigada por ter aceito aquela menina de Brasília que veio sozinha e sem perspectiva nenhuma para ser sua orientada!

À orientadora e amiga, professora Dra Patricia Weidlich. Fica até complicado colocar em palavras o quanto eu sou agradecida em ter trabalhado contigo mais proximamente durante o doutorado. Sou eternamente grata por toda ajuda que me destes em todas as etapas desta tese. Ainda lembro o dia que soube que você estaria me co-orientando neste ensaio clínico e a alegria que foi para mim saber desta notícia. Sempre admirei muito você e admiro ainda mais hoje. És um exemplo de mulher, forte, inteligente, determinada e mesmo assim com uma doçura e cuidado com o outro de uma forma muito bonita.

Ter tido a oportunidade de estar na UFRGS, ter sido aluna de uma equipe tão qualificada e querida foi imprescindível na realização desta tese. Professores Cassiano, Daudt, Tiago, Juliano, Duda, Lele, Sabrina, Alex, levo um pouco do conhecimento de vocês comigo e a certeza de que estou segura pois tive vocês como meus mestres. Muito obrigada por tudo, até pelos puxões de orelha! Vocês podem ter a certeza que sempre tentei fazer o meu melhor, tanto como discente quanto como docente! Muito obrigada!

Agradeço a minha equipe de trabalho, Fernanda e Gabriela! Trabalhar com vocês foi extremamente efetivo, afetivo e divertido! Gosto muito de vocês e admiro muito a força de vontade de manter este ensaio clínico com qualidade da forma como ele foi conduzido. Contem sempre comigo!

Aos nossos bolsistas, André (o centrifugador do CPC), Kelly, Tuane, Natália, vocês são parte importantíssima deste trabalho. Posso afirmar que aqueles milhões de números que vocês anotavam diariamente renderam frutos! Também aproveito para pedir desculpas pelos momentos de estresse que por ventura podem ter acontecido. Obrigada por toda ajuda de vocês!

À Susi, Vanessa e Aline da estatística do GPPG-HCPA, por todo conhecimento e paciência em nos iluminar o caminho para estatística GEE utilizando o software R. Muito obrigada por toda consultoria!

Aos meus colegas da Periodontia! Marlon, Ingrid, Amanda, Pati, Silvia, Harry, Marina, Wilker, Tassi, Miriam, Carina, Paula, Ribas, Rios, Lenin e todos que sempre foram abertos aos meus lamentos e reclamações, mas sempre me deram um empurrãozinho para conseguir aguentar e chegar até aqui! Obrigada queridos!

Ao meu namorado, Renato, você foi a minha maior força de vontade para terminar este Doutorado. Você poderia estar aqui na banca hoje, pois está tão inteirado sobre o assunto, sobre o número de pacientes que faltam ser incluídos, sobre as possíveis perguntas que me seriam dirigidas, enfim, por tudo! Deves ser o cientista político mais dentista que existe! Agora estou mais perto de finalmente voltar pro cerrado e começarmos uma nova etapa, juntos e mais perto, fisicamente falando. Te amo!

Aos meus amigos *legendaries*, Dai Bottcher, Dai Cerutti, Renan, Deisi, Ivana, Cris. Fazer mestrado e doutorado se tornou muito mais divertido com vocês. Nossos whatss estavam sempre em alerta para qualquer desânimo, frustração e é claro, comemorações! E não foram poucas, e finalmente mais uma *legendarie* está prestes a ser Doctor!

Aos meus primos, Henrique, Lole, Guigui, Monica, Leli, Barbara, Camila. Vocês tornaram minha estadia em porto alegre muito mais legal. Obrigada por todas mensagens, drinks free, Dirty, Agridoce, Raven, festinhas, churras. Voltar para Brasília vai me dar uma saudade disso!

Aos meus amigos de Brasília, Natália, Cândida, Júlia, Cinthia, Carol, Ana Elizia, Flávia, e todos que me apoiaram nesta empreitada de Mestrado, Especialização e Doutorado em Porto Alegre. Foram 7 anos longe, nem parece verdade!

Agradeço à minha psicanalista Rosangela da Costa, obrigada por me tornar uma pessoa mais auto-confiante, mais forte, obrigada por me fazer superar meus próprios traumas e ter chegado onde cheguei. Saibas que sentirei muito sua falta e espero que ainda possamos fazer nossas sessões, nem que seja via Skype!

Enfim, agradeço ao contribuinte brasileiro por eu ter tido a oportunidade de estudar em 2 instituições de ensino superior federais e ter sido bolsista de mestrado e doutorado. Espero poder contribuir de volta com os resultados do meu trabalho na forma de melhora na saúde bucal (e sistêmica) e ajudar a melhorar também a qualidade de vida de vocês!

A todos, o meu “muito obrigada”.

## SUMÁRIO

1. RESUMO.....	12
1.1 Abstract.....	13
2. APRESENTAÇÃO .....	14
3. EQUIPE DE TRABALHO.....	14
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
4.1 Periodontite.....	16
4.1.1 Definição.....	16
4.1.2 Prevalência.....	16
4.1.3 Etiopatogênese.....	17
4.1.4 Periodontite e alterações da homeostase sistêmica.....	19
4.1.4.1 Diabetes e hiperglicemia .....	19
4.1.4.1.1 Hemoglobina glicada.....	20
4.1.4.2 Resistência à ação da insulina.....	25
4.1.4.3 Obesidade.....	29
4.1.4.4 Dislipidemia.....	30
4.1.4.5 Hipertensão arterial.....	32
4.2 Síndrome Metabólica .....	33
4.2.1 Definição.....	33
4.2.2 Prevalência.....	37
4.2.3 Associação entre Síndrome metabólica e Periodontite .....	37
4.2.3.1 Plausibilidade biológica para a associação .....	38
4.2.4 Estudos longitudinais em pacientes com Síndrome Metabólica .....	40
5. OBJETIVOS.....	42
6. METODOLOGIA.....	43
6.1 Considerações éticas.....	43
6.2 Local e recrutamento .....	43
6.3 População do estudo .....	43
6.4 Tamanho da amostra e randomização.....	45
6.5 Linha do tempo .....	45

6.6	Dados clínicos e sociodemográficos .....	47
6.7	Atendimento médico .....	48
6.8	Exame de sangue .....	48
6.9	Exame clínico periodontal .....	49
6.10	Intervenção periodontal.....	49
6.11	Desfecho primário .....	50
6.12	Desfechos secundários.....	51
6.13	Análise estatística .....	51
6.14	Financiamento.....	51
7.	RESULTADOS .....	52
8.	DISCUSSÃO.....	66
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	71
10.	CONCLUSÕES .....	74
11.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	76
12.	ANEXOS .....	89
12.1	Lista de checagem de informações do CONSORT .....	90
12.2	Termos de aprovação nos Comitês de Ética em Pesquisa.....	92
12.3	Consentimento dos Serviços.....	94
12.4	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) .....	96
12.5	Entrevista e coleta de dados .....	98
12.6	Ficha exame clínico periodontal.....	104
12.7	Formulário para registro de eventos adversos .....	105

## 1. RESUMO

A Síndrome Metabólica (SM) é uma condição de prevalência crescente no mundo e existe pouca informação sobre o efeito do tratamento periodontal nos parâmetros metabólicos em pacientes com SM. O objetivo desta tese é comparar o efeito do tratamento periodontal nos níveis de hemoglobina glicada, glicose em jejum, triglicerídeos, colesterol HDL, colesterol total, insulina, resistência à insulina, função de células beta, proteína C reativa (PCR) e pressão arterial (PA) em pacientes com periodontite e SM em um período de 6 meses.

**Metodologia/ Desenho:** Esta tese compreende uma análise parcial de um ensaio clínico randomizado com indivíduos com diagnóstico concomitante de periodontite  $\geq 2$  sítios interproximais com perda de inserção (PI)  $\geq 4$  mm ou  $\geq 2$  sítios interproximal com profundidade de sondagem (PS)  $\geq 5$ mm em dentes não-adjacentes e não no mesmo dente e SM (Federação Internacional do Diabetes-2009). Setenta e dois indivíduos foram randomizados para grupo teste (tratamento periodontal imediato) ou controle (tratamento periodontal tardio-após 6 meses). Os pacientes receberam avaliação odontológica e realizaram exames sanguíneos nos tempos inicial, 3 e 6 meses, além de tratamento médico para hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão quando necessário. O desfecho primário foi alteração na hemoglobina glicada e os desfechos secundários foram alterações na glicose, triglicerídeos, colesterol total e HDL, insulina, resistência à insulina, função de células beta, PCR e PA. A análise estatística foi realizada utilizando o modelo de Equações de Estimações Generalizadas (*GEE: Generalized Estimating Equations*).

**Resultados:** Não houveram diferenças significativas nos parâmetros periodontais e metabólicos em ambos os grupos no exame inicial. Houve redução significativa de placa, sangramento marginal, fatores retentivos de placa, sangramento subgingival, média de PS e de PI no grupo teste. Não houve diferença significativa nos parâmetros metabólicos e na pressão arterial aos 3 e 6 meses comparando-se indivíduos que receberam tratamento periodontal ou não. Na análise intra-grupo, indivíduos do grupo controle reduziram os níveis de insulina e resistência à insulina e aumentaram colesterol HDL aos 3 e 6 meses. Na análise do percentil 75<sup>o</sup> de hemoglobina glicada e de sangramento subgingival, a comparação intra-grupo mostrou redução significativa de hemoglobina glicada no grupo teste dos 3 para os 6 meses, além de melhora no grupo controle de insulina, resistência à insulina e HDL.

**Conclusão:** Apesar da melhora nos parâmetros periodontais no grupo teste, não houve efeito do tratamento periodontal nos parâmetros metabólicos e na PA.

**Palavras-chave:** Síndrome metabólica, periodontite, tratamento periodontal não-cirúrgico, hemoglobina glicada.

## 1.1 Abstract

Metabolic syndrome (MS) is a condition of increasing prevalence in the world and there is a little information on the effect of periodontal treatment on levels of metabolic parameters in patients with MS. The objective of this thesis is to compare the effect of periodontal treatment on levels of glycated hemoglobin, fasting glucose, triglycerides, HDL cholesterol, total cholesterol, insulin, insulin resistance, beta cell function, C-reactive protein (CRP) and blood pressure (BP) in patients with periodontitis and MS in a period of 6 months.

**Methods / Design:** This thesis comprises a partial analysis of a randomized clinical trial with patients with concomitant diagnosis of periodontitis  $\geq 2$  interproximal sites with clinical attachment loss (CAL)  $\geq 4$  mm or  $\geq 2$  interproximal sites with probing depth (PD)  $\geq 5$  mm in non-adjacent teeth and SM (International Diabetes Federation, 2009). Seventy-two subjects were randomly assigned to the test group (immediate periodontal treatment) or control (periodontal treatment after 6 months). Patients received dental evaluation and performed blood tests in baseline, 3 and 6 months, and medical treatment for hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension when needed. The primary outcome was change in glycated hemoglobin and secondary outcomes were changes in glucose, triglycerides, total and HDL cholesterol, insulin, insulin resistance, beta cell function, CRP and BP. Statistical analysis was performed using Generalized Estimated Equations (GEE).

**Results:** There is no significant differences in periodontal and metabolic parameters in both groups at baseline. There was a significant reduction of plaque, marginal bleeding, plaque retentive factors, subgingival bleeding, mean PS and PI in the test group. There is no significant difference in metabolic parameters and blood pressure at 3 and 6 months compared to subjects who received periodontal treatment or not. In the intra-group analysis, control subjects improved insulin levels, insulin resistance and HDL cholesterol at 3 and 6 months. In the analysis of 75 percentile of glycated hemoglobin and subgingival bleeding, intra-group comparison showed significant reduction of glycated hemoglobin in the test group of 3 to 6 months, and reduction in control group of insulin, insulin resistance and improvement of HDL.

**Conclusion:** Despite the improvement in periodontal parameters in the test group, there was no effect of periodontal treatment on metabolic parameters and BP.

**Keywords:** Metabolic syndrome, periodontitis, non-surgical periodontal treatment, glycated hemoglobin.

## **2. APRESENTAÇÃO**

A presente tese está inserida em um estudo maior envolvendo o Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e o Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia da Faculdade de Medicina da UFRGS. O estudo intitula-se “Doença Periodontal, Síndrome Metabólica e Alterações da Homeostase Glicêmica”.

## **3. EQUIPE DE TRABALHO**

### *Professores:*

Professor Doutor Rui Vicente Oppermann – Professor Titular do Departamento de Odontologia Conservadora – Periodontia – Faculdade de Odontologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Professora Doutora Patrícia Weidlich – Professora Adjunto do Departamento de Odontologia Conservadora – Periodontia – Faculdade de Odontologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Professor Doutor Fernando Gerchman – Professor do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e do Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia do Hospital de Clínicas (HCPA) de Porto Alegre, chefe do ambulatório de pré-diabetes do referido hospital.

### *Alunos de Pós-graduação:*

Bruna Frizon Greggianin – Mestre e Especialista em Periodontia, Especialista em Odontologia Social, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Fernanda Milanesi – Mestre e Especialista em Periodontia, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Gabriela Otero dos Santos – Mestre e Especialista em Periodontia, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

*Alunos de Iniciação Científica:*

André Altíssimo – Graduando em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Kelly Carvalho – Graduanda em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## **4. REVISÃO DA LITERATURA**

### **4.1 Periodontite**

#### **4.1.1 Definição**

A doença periodontal é o resultado da interação entre os biofilmes supra e subgengival e a resposta inflamatória e imunológica do indivíduo. É caracterizada pelo acúmulo de biofilme e cálculo resultando em inflamação dos tecidos de suporte dos dentes, perda óssea progressiva e caso não seja tratada pode levar à perda dentária. A primeira etapa no processo das doenças periodontais é a gengivite, uma resposta imune-inflamatória do periodonto de proteção à presença do biofilme supragengival das superfícies dentárias, sem causar reabsorção óssea. A gengivite pode progredir para periodontite, em um estágio mais severo e avançado de doença, atingindo o periodonto de sustentação, que inclui perda óssea alveolar associada ao biofilme subgengival (Page e Kornman, 1997; Page *et al.*, 1997; Bretz *et al.*, 2005; Savage *et al.*, 2009; Damgaard *et al.*, 2014). Embora o biofilme seja necessário para o desenvolvimento da periodontite, ele não é suficiente para causar a doença. É necessário que o indivíduo seja suscetível, e sua resposta frente ao desafio bacteriano acarretará na liberação de um largo espectro de mediadores pró-inflamatórios, sendo responsável em grande parte pela destruição dos tecidos periodontais (Andriankaja *et al.*, 2010).

A periodontite é uma doença crônica de natureza inflamatória e infecciosa que pode influenciar a saúde geral, uma vez que altera a susceptibilidade do indivíduo às doenças sistêmicas, através de bacteremias ou pela liberação de mediadores inflamatórios na circulação sanguínea. Da mesma forma, a corrente sanguínea também é capaz de transportar mediadores inflamatórios que estão presentes no organismo para os tecidos periodontais, elucidando a interligação entre a cavidade bucal e as demais partes do corpo humano (Dave, Batista e Van Dyke, 2004; Davé e Van Dyke, 2008; Tonetti, Van Dyke e Workshop, 2013).

#### **4.1.2 Prevalência**

A prevalência da periodontite é bastante variável nos estudos, principalmente pelas diferentes metodologias de aferição e diferentes definições de periodontite utilizadas. Os estudos variam em relação ao tipo de exame realizado (parcial ou completo), ao número de sítios dentários analisados, aos critérios utilizados para diagnosticar a doença (perda de inserção, profundidade de sondagem, sangramento subgengival, perda óssea alveolar radiográfica) e também na análise realizada (média de perda de inserção, média de profundidade de sondagem, percentual de sítios com uma referência destes parâmetros, uso de categorias, etc). Desta forma, estes fatores contribuem para a alta variabilidade da prevalência e severidade da periodontite nas diferentes populações estudadas.

Um estudo utilizando dados do “*National Health and Nutrition Examination Survey*” (NHANES) nos Estados Unidos de 2009 a 2012, mostrou uma alta prevalência de periodontite (cerca de 46% da população norte-americana), sendo uma taxa de aproximadamente 9% com a forma de periodontite grave (Eke *et al.*, 2015).

Em Porto Alegre, o estudo de Susin e colaboradores (2004) demonstrou que mais de 99% dos indivíduos de 50-59 anos apresentam perda de inserção (PI) igual ou superior a 3mm em cerca de 80% dos seus dentes. Nesta mesma faixa etária, 65% dos indivíduos possuem  $PI \geq 7mm$  em aproximadamente 22% dos seus dentes (Susin *et al.*, 2004).

Recentemente, Oppermann e colaboradores (2015) revisaram a epidemiologia das doenças periodontais na América latina. Especificamente em Porto Alegre, 62,6% da população possuía  $PI \geq 5mm$  em uma média de 23,6% dos seus dentes afetados. A prevalência de periodontite aumentou com a idade dos indivíduos, sendo maior entre homens, de baixo nível socioeconômico e fumantes pesados (Oppermann *et al.*, 2015).

### **4.1.3 Etiopatogênese**

O biofilme subgengival abriga comunidades estruturadas de microorganismos com notável heterogeneidade. Embora a etiologia bacteriana seja o componente

principal para a ocorrência da periodontite, sua mera presença é insuficiente para que a doença ocorra. Inúmeros fatores do hospedeiro, como genética, saúde sistêmica e fatores ambientais podem influenciar a ocorrência e severidade da expressão da doença (Kornman, 2008).

O recente modelo de etiopatogenia da periodontite reconhece os vários fatores de risco que modificam a resposta do hospedeiro e alteram a expressão da doença. Neste modelo, mecanismos imuno-inflamatórios do indivíduo são desencadeados pelo biofilme e seus produtos bacterianos. Como resultado desta interação, citocinas e metaloproteinases da matriz são expressas e podem aumentar a destruição dos tecidos periodontais de suporte. O biofilme subgengival, através das bactérias e seus produtos tóxicos como os lipopolissacarídeos, desafia o sistema imune do indivíduo e induz os macrófagos a secretarem citocinas. Estes mediadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa, fibrinogênio, metaloproteinase da matriz e várias citocinas são associadas com a periodontite (Cochran, 2008). O estado pró-inflamatório resultado da liberação de citocinas e da presença de bactérias na circulação sistêmica produzem uma inflamação crônica sistêmica de baixa intensidade (Gomes-Filho *et al.*, 2011).

Associações entre periodontite e condições sistêmicas têm sido demonstrada em estudos observacionais e longitudinais (Sikka *et al.*, 2011; Huang, Chan e Young, 2013; Ledić *et al.*, 2013; Fang *et al.*, 2015; Iwasaki *et al.*, 2016; Rydén *et al.*, 2016). A resposta do indivíduo frente ao desafio da carga microbiana periodontal e a liberação de mediadores inflamatórios tem sido apontada como central na associação de periodontite e doenças sistêmicas. O biofilme libera uma quantidade variada de produtos, como os lipopolissacarídeos bacterianos, peptídeos quimiotáticos e proteínas tóxicas que estimulam diretamente a resposta do organismo (Scannapieco, 2004). A produção e secreção de potentes citocinas como a IL-1, IL-6 e IL-8, prostaglandinas e o TNF- $\alpha$  têm sido discutidas nos diversos estudos e parecem ter um papel fundamental nas vias de inflamação local e sistêmica (Baker, 2000; Kim e Amar, 2006; Hasturk e Kantarci, 2015). Níveis aumentados de mediadores inflamatórios na periodontite, por outro lado, podem estimular a produção de proteínas de fase aguda, como proteína C-reativa, a qual está

diretamente relacionada a eventos cardiovasculares, aterogênese e infarto (Sen *et al.*, 2013; Anitha *et al.*, 2015; Kurita-Ochiai *et al.*, 2015).

#### **4.1.4 Periodontite e alterações da homeostase sistêmica**

##### **4.1.4.1 Diabetes e hiperglicemia**

Diabetes mellitus compreende um grupo heterogêneo de desordens com a característica comum de tolerância diminuída à glicose causada por defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos. O diabetes constitui um sério problema de saúde pública onde estima-se que 552 milhões de pessoas no mundo terão esta enfermidade em 2030 (**International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Update**, 2013).

O diabetes do tipo 2 é a forma mais comum da doença sendo responsável por cerca de 90-95% dos casos diagnosticados de diabetes, e é uma combinação de resistência à insulina e secreção deficiente de insulina. O diabetes é associada com uma série de complicações como retinopatia, nefropatia, neuropatia e doença macrovascular. A periodontite é reconhecida como a sexta complicação do diabetes e um fator de risco para o descontrole glicêmico desta doença (Löe, 1993).

Entre os fatores de risco para as periodontites, o diabetes tipo 2 tem sido estudada extensivamente. Indivíduos diabéticos tem uma prevalência, severidade e extensão de periodontite mais elevada comparado a indivíduos sem o diagnóstico de diabetes (Taylor, 2001; Nishimura *et al.*, 2003; Saito *et al.*, 2004; Campus *et al.*, 2005; Choi *et al.*, 2011; Morita *et al.*, 2012). Os estudos têm demonstrado uma associação bidirecional entre periodontite e diabetes, e indivíduos com diabetes têm um risco aumentado de desenvolver periodontite, sendo a periodontite também mais severa em indivíduos diabéticos (Taylor, 2001; Mealey, Oates e Periodontology, 2006; Lakschevitz *et al.*, 2011). Além disso, o aumento da severidade da periodontite afeta negativamente o controle glicêmico nos pacientes diabéticos (Saremi *et al.*, 2005; Taylor e Borgnakke, 2008; Santacroce, Carlaio e Bottalico, 2010; Negrato *et al.*, 2013).

Quando proteínas como colágeno ou lipídios são expostas a altas taxas de glicose sanguínea elas sofrem um processo de glicação não-enzimática e oxidação. Inicialmente, alterações reversíveis das proteínas expostas aos açúcares são vistas e eventualmente rearranjos moleculares complexos podem ocorrer, resultando na formação irreversível de proteínas alteradas conhecidas como produtos finais da glicação avançada (do inglês *Advanced Glycation End products*–AGEs). A glicose derivada das ligações cruzadas pode contribuir para reduzir a solubilidade e a taxa de renovação do colágeno em pacientes diabéticos. Pacientes com diabetes têm taxas elevadas de AGEs no seu tecido gengival que pode estar associada com um estado de estresse oxidativo, um potencial mecanismo para aceleração do dano tecidual. AGEs atuam em células alvo através do reconhecimento de receptores superficiais nas células. O receptor mais comum para os AGEs são os RAGE (*Receptor-AGE*), que são moléculas superficiais da família das imunoglobulinas. Recentes observações têm sugerido que a interação entre AGE e RAGE possa contribuir para a inflamação e injúria tecidual em resposta a infecção periodontal em pacientes diabéticos com periodontite (Lalla *et al.*, 2001; Ryan, Carnu e Kamer, 2003; Sonnenschein e Meyle, 2015).

#### **4.1.4.1.1 Hemoglobina glicada**

A hemoglobina glicada, “hemoglobina glicosilada” ou “glico-hemoglobina”, “HbA1c” e recentemente A1c é um parâmetro de controle glicêmico que passou a ser bastante empregado principalmente a partir de 1993 quando foi validado em dois grandes estudos sobre a avaliação do impacto do controle glicêmico sobre as complicações crônicas do diabetes: o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (1993) (The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993) e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (1998) (The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; Intensive

blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998).

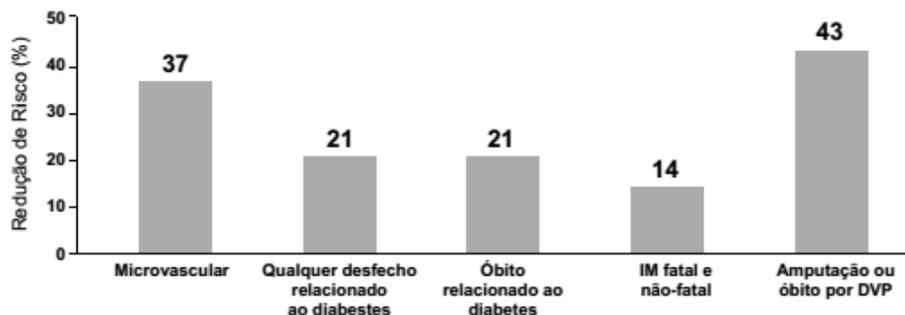
A A1c consiste em um conjunto de substâncias formado com base em reações entre uma fração da hemoglobina e alguns açúcares, através de uma ligação não enzimática e permanente. Uma taxa elevada de glicose presente por muitos anos promove o desenvolvimento de lesões orgânicas extensas e irreversíveis, afetando diversos órgãos do organismo (Goldstein *et al.*, 2004; Cernea e Dobreanu, 2013).

A A1c é um componente menor da hemoglobina, correspondendo a uma proporção de 4 a 6% em indivíduos adultos não diabéticos. Quando os níveis de A1c ficam superiores a 7%, existe um risco progressivamente maior de complicações crônicas. Os níveis de A1c retornam ao normal em aproximadamente 8-10 semanas após a normalização da glicose sanguínea. Clinicamente, a avaliação da eficácia do tratamento da hiperglicemia deve ser realizado somente 1 a 2 meses depois do início ou modificação da terapia para que reflita o verdadeiro efeito da mudança recente do tratamento (Sacks, 2008).

A Figura 1 mostra o impacto da redução de 1% nos níveis de A1c na diminuição do risco de algumas complicações vasculares (Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Stratton *et al.*, 2000).

## DM Tipo 2

Redução no risco de complicações para cada 1% de redução da A1c média



UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; IM, infarto do miocárdio; DVP, doença vascular periférica.

**Figura 1.** Hemoglobina glicada e redução de risco (%) de complicações micro e macrovasculares: UKPDS (UK Prospective Diabetes Study).

A redução de A1c é um desfecho estabelecido de sucesso do tratamento do diabetes. Indivíduos diabéticos com periodontite têm significativamente maiores níveis de hemoglobina glicada comparados aos indivíduos diabéticos sem periodontite (Botero *et al.*, 2012; Lamster *et al.*, 2014; Bissong *et al.*, 2015). A periodontite é associada com níveis elevados de A1c mesmo em indivíduos sem diabetes quando comparados aos indivíduos sem periodontite (Wolff, Wolff e Michalowicz, 2009; Rao Deepika e Saxena, 2013; Perayil *et al.*, 2014).

Diferentes revisões sistemáticas da literatura e metanálises têm demonstrado que o tratamento periodontal em pacientes diabéticos resulta em uma redução de A1c. Teeuw e colaboradores avaliaram sistematicamente a literatura e incluíram 5 estudos na sua metanálise, totalizando 371 pacientes com diabetes tipo 2. A metanálise mostrou uma redução média de 0,4% (IC 95% 0,04% a 0,77%) a favor do tratamento periodontal comparado ao não tratamento (Teeuw, Gerdes e Loos, 2010). Engebretson e colaboradores na sua metanálise encontraram uma redução média de A1c de 0,36% (IC 95% 0,19% a 0,54%) em 9 estudos com 689 participantes (Engebretson e Kocher, 2013). Corbella e colaboradores analisaram dados de 15 estudos com 913 indivíduos, e encontraram um resultado favorável ao tratamento periodontal na redução de A1c de

0,38% (IC 95% 0,23% a 0,53%) após 3-4 meses ( $p < 0,001$ ) e 0,31% (IC 95% 0,11% a 0,74%) após 6 meses ( $p = 0,15$ ) (Corbella *et al.*, 2013). Simpson e colaboradores incluíram 35 estudos com 2565 indivíduos. Os resultados desta metanálise mostraram que houve uma redução de A1c de 0,29% (IC 95% 0,1% a 0,48%) após 3-4 meses favorecendo o tratamento periodontal comparado ao não tratamento (Simpson *et al.*, 2015). A redução encontrada nos níveis de A1c tem um impacto clínico semelhante à adição de um segundo medicamento no regime de tratamento do diabetes (Mishriky, Cummings e Tanenberg, 2015).

Demmer e colaboradores em 2010 avaliaram se a periodontite estaria relacionada à progressão dos níveis de A1c em indivíduos sem diabetes. Para testar esta hipótese, utilizaram dados da coorte do Estudo de Saúde da Pomerania (SHIP- *Study of Health in Pomerania*) com 2973 indivíduos não-diabéticos. Os participantes foram categorizados em 4 grupos de acordo com a porcentagem de sítios com  $PI \geq 5$ mm. A diferença média nos níveis de A1c após 5 anos de acordo com a categoria periodontal foi ajustada em uma regressão multivariada para possíveis confundidores. Os resultados mostraram que ao comparar indivíduos sem doença periodontal inicial ou sem progressão de doença aos 5 anos com os indivíduos que tinham pobre saúde periodontal inicial ou com piora do quadro ao longo do tempo, os valores médios das diferenças de A1c foram 0,005% comparado a 0,143%, respectivamente ( $p = 0,003$ ). Os autores concluem que a periodontite foi um preditor para progressão dos níveis de A1c (Demmer *et al.*, 2010).

Neste mesmo sentido, Nesse e colaboradores (2009) avaliaram a relação dose-resposta entre a quantidade de área periodontal inflamada e níveis de A1c em pacientes diabéticos tipo 2. Para medir a área periodontal inflamada em  $mm^2$ , utilizaram o PISA (*Periodontal Inflamed Surface Area*) (Nesse *et al.*, 2008) em 40 pacientes diabéticos. Os resultados mostraram que quanto maior o PISA, maiores os níveis de A1c nestes pacientes, refletindo que cada aumento de  $333mm^2$  do PISA esteve associado com um aumento de 1 ponto percentual nos níveis de A1c, independentemente da influência de outros fatores como sexo, higiene oral, índice de massa corporal, nível socioeconômico e tempo de diagnóstico do diabetes. Os autores concluem que esta relação dose-

resposta encontrada entre área periodontal inflamada e A1c possa ser um indicativo de uma relação causal entre PISA e A1c (Nesse *et al.*, 2009).

Susanto e colaboradores (2012) avaliaram se o PISA e proteína C reativa (PCR) eram preditores de A1c em um estudo feito na Indonésia. A plausibilidade biológica está no fato de que o biofilme periodontal juntamente com os lipopolissacarídeos bacterianos podem estimular os hepatócitos a secretar PCR. Altos níveis de PCR podem causar resistência à insulina, intolerância à glicose, resultando em aumento da A1c. O PISA em pacientes sem diabetes (n=132) foi de 83,9 mm<sup>2</sup> (35,2 – 206,4) e nos diabéticos tratados (n=101) de 170,4 mm<sup>2</sup> (91,5 – 392,6) com diferença estatisticamente significativa. Da mesma forma, pacientes com diabetes apresentaram um nível significativamente mais alto de PCR do que os não-diabéticos [2,8 (1,6-7,0) e 1,1 (0,6-2,3) respectivamente]. Os autores discutem que PISA é um preditor de A1c em conjunto com PCR, idade, sexo e fumo, com um R<sup>2</sup>=21%. Nesta amostra de pacientes diabéticos controlados, nenhuma medida de severidade periodontal prediz A1c. Os autores abordam explicações prováveis de que a medicação anti-hiperglicemiante possa mascarar o efeito da periodontite nos níveis de A1c e que uma dieta mais restrita em pacientes diabéticos poderia impactar os níveis de glicose e também mascarar o efeito da periodontite na A1c (Susanto *et al.*, 2012).

Um estudo mostrou que o tratamento periodontal não-cirúrgico sem ou com o uso de antibiótico (doxiciclina) reduziu os níveis de A1c também em pacientes com diagnóstico de pré-diabetes (glicose em jejum entre 100 e 125 mg/dL e A1c entre 5,7 e 6,4%). Três meses após a terapia periodontal houve uma redução na média de A1c de 6% para 5,1% no grupo de tratamento periodontal sem doxiciclina, e de 6,2% para 5% no grupo de tratamento periodontal com o uso de antibiótico, sendo que a redução na A1c do exame inicial para o de 3 meses foi estatisticamente significativa para ambos os grupos (Javed *et al.*, 2014).

Um estudo de coorte (EUA) foi realizado com 126 805 indivíduos com diabetes tipo 2 e periodontite acompanhados de 2005 a 2012. A exposição foi tratamento periodontal no início e no acompanhamento, e o desfecho foi a mudança nos níveis de

A1c. Os resultados mostraram que os indivíduos que receberam tratamento periodontal no início e no acompanhamento tiveram uma redução percentual nos níveis de A1c de -0,02% e -0,074%, respectivamente. Os indivíduos que receberam tratamento periodontal no início do estudo tiveram uma probabilidade 5% maior de obter um controle glicêmico de A1c<7% comparados aos indivíduos que não realizaram tratamento periodontal. Além disso, a redução de A1c foi maior nos indivíduos com os níveis mais elevados de A1c inicialmente (Merchant *et al.*, 2015).

De acordo com o último consenso da “Federação Européia de Periodontia” e da “Academia Americana de Periodontia” existe uma forte evidência de que periodontite e diabetes estão diretamente associadas e que a intervenção periodontal provê efeitos benéficos nos desfechos do diabetes (Chapple, Genco e Workshop, 2013).

#### **4.1.4.2 Resistência à ação da insulina**

A possível plausibilidade biológica para que as infecções periodontais possam contribuir para resistência à insulina e diabetes tipo 2 consiste em uma inflamação crônica sistêmica elevada. Em pacientes com periodontite existe uma inflamação sistêmica mais elevada comparada a indivíduos sem esta doença, e esta condição poderia predizer a progressão de resistência à insulina e também o desenvolvimento de diabetes (Genco *et al.*, 2005; Park *et al.*, 2009).

A resistência à insulina é tradicionalmente definida por uma via glucocêntrica, ou seja, quando um defeito na ação da insulina resulta em hiperinsulinemia em jejum para manter uma euglicemia (normoglicemia). O maior contribuidor para o desenvolvimento da resistência à insulina é um excesso de ácidos graxos circulantes. A insulina é importante para antilipólise e também para estimulação da lipase. Quando a resistência à insulina desenvolve-se, a quantidade excessiva de lipólise das moléculas estocadas no tecido adiposo produz maior liberação de ácidos graxos, que podem inibir o efeito antilipolítico da insulina, criando uma lipólise adicional (Eckel, Grundy e Zimmet, 2005).

Existe um teste complexo para medição da resistência à insulina chamado “*hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique*”, sua aplicação em estudos epidemiológicos ou na clínica é impraticável e o teste alternativo mais utilizado tem sido o “*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*” (HOMA-IR). Em resumo, HOMA-IR é definido como insulina em  $\mu\text{U/MI}$  X glicose em  $\text{mmol/L}$  / 22.5. Além disso, existe uma equação que mensura a capacidade secretória de insulina pelas células beta pancreáticas, denominado HOMA- $\beta$ , através da seguinte fórmula: insulina em  $\mu\text{U/MI}$  X 20/ glicose em  $\text{mmol/L}$  – 3.5 (Matthews *et al.*, 1985).

Benguigui e colaboradores (2010) avaliaram a relação entre resistência à insulina, periodontite e síndrome metabólica em 255 indivíduos (35-74 anos) na França. O critério utilizado para classificar periodontite foi o descrito por Page e Eke (Page e Eke, 2007) nas formas moderada e grave. A análise univariada mostrou que periodontite esteve associada com síndrome metabólica na maioria dos seus componentes ( $p=0,05$ ) e também com o índice HOMA-IR ( $p=0,038$ ). Após ajuste para sexo, idade, nível educacional, tabagismo, consumo de álcool, PCR e índice de placa, somente o índice HOMA-IR permaneceu associado com periodontite grave (razão de chances de 3,97, IC 95%: 1,22 – 12,9) para o terceiro quartil de HOMA-IR comparado ao primeiro quartil. O índice HOMA-IR também foi associado com o número de sítios com  $\text{PI} \geq 4\text{mm}$  ou  $\text{PS} \geq 4\text{mm}$ , quanto maior o número destes sítios, maior o índice HOMA-IR. Os dados suportam a relação entre distúrbios metabólicos e periodontite, com um papel central na resistência à insulina (Benguigui *et al.*, 2010).

Sun e colaboradores (2011) avaliaram os efeitos do tratamento periodontal na resistência à insulina (utilizando o índice HOMA-IR) em pacientes diabéticos tipo 2. Após 3 meses do tratamento periodontal em 82 indivíduos, houve uma redução estatisticamente significativa no HOMA-IR de  $5,06 \pm 1,54$  para  $3,92 \pm 1,30$  ( $p < 0,01$ ). No grupo controle ( $n=75$ ) que não recebeu tratamento periodontal, também houve uma redução, porém não significativa, de  $5,01 \pm 1,46$  para  $4,68 \pm 1,39$ . Os autores concluem que o tratamento periodontal além de reduzir inflamação clínica evidente, melhora o

controle glicêmico, reduz resistência à insulina e melhora a função das células beta em pacientes diabéticos (Sun *et al.*, 2011).

A infecção periodontal tem sido associada com resistência à insulina mesmo em pacientes não diabéticos. Demmer e colaboradores (2012) avaliaram em um estudo transversal uma amostra representativa americana com dados do “*National Health and Nutrition Examination Survey*” (NHANES 1999-2004) com 3616 participantes. O exame periodontal foi realizado em metade da boca, em no máximo 3 sítios por dente. Os resultados mostraram que a média no índice HOMA-IR aumentou em 1,04 para cada 1mm de aumento na PS periodontal ( $p=0,007$ ). O estudo também mostrou um risco de HOMA-IR elevado em cerca de 30% para cada quartil de profundidade de sondagem. O fato que PS e não PI foi associada com HOMA-IR sugere que indicadores clínicos de infecção/ inflamação atuais são mais relevantes quando se estudam associações entre periodontite e resistência à insulina comparados ao uso de PI que pode estar refletindo uma história de periodontite pregressa (Demmer *et al.*, 2012).

Timonen e colaboradores (2013) na Finlândia também estudaram resistência à insulina e função de células beta em adultos com periodontite, não-diabéticos e não-fumantes. O desfecho do estudo foi a presença de bolsa periodontal  $\geq 4$ mm em 4 anos de acompanhamento. O HOMA-IR foi dividido em tercís, bem como o HOMA- $\beta$ . Quanto maior o tercil, maior o número de dentes que tiveram PS $\geq 4$ mm. A razão de taxa de incidência de bolsas  $\geq 4$ mm para HOMA-IR aumentou com os tercís, chegando a 20% mais chances de apresentar bolsas $\geq 4$ mm em indivíduos do tercil mais alto de HOMA-IR. Para HOMA- $\beta$ , a chance foi cerca de 40% maior também no tercil mais alto. Esses modelos foram ajustados para idade, sexo, índice de placa, educação, número de escovação dentária diária e Índice de Massa Corporal (IMC). Mesmo que a associação seja independente do IMC, os achados sugerem que IMC possa confundir a associação entre intolerância à glicose e periodontite, pois a associação foi atenuada após o modelo ser controlado para esta variável (Timonen *et al.*, 2013).

Em 2015, na Coreia, Islam e colaboradores estudaram se existe uma associação de periodontite com resistência à insulina, função de células beta e glicose elevada antes

do início do diabetes. Os dados foram provenientes do KNHANES 2008-2010 (*Korea National Health and Nutritional Examination Surveys*) e avaliaram 19 122 indivíduos em uma amostra representativa deste país. O diagnóstico de periodontite foi feito através do índice CPI $\geq$ 3 (Índice Periodontal Comunitário, do inglês: *Community Periodontal Index*) e do diabetes foi glicemia em jejum  $\geq$ 126mg/dL ou em uso de medicação hipoglicemiante. Avaliando os pacientes sem diabetes, os resultados mostraram que aqueles com periodontite apresentavam significativamente altos valores de circunferência abdominal, pressão arterial, glicose, creatinina comparados aos indivíduos sem periodontite. Em relação ao HOMA-IR, não houve diferença significativa entre pacientes sem e com periodontite (2,25 $\pm$ 1,37 e 2,29 $\pm$ 1,29, respectivamente). O índice HOMA- $\beta$  foi estatisticamente diferente, pacientes com periodontite apresentavam a função diminuída (115,2 $\pm$ 77,7) comparado aos pacientes sem periodontite (130,9 $\pm$ 77,5). Na construção de modelos multivariados, o HOMA-IR esteve associado com periodontite apenas quando ajustado para sexo, idade, IMC, pressão arterial sistólica e colesterol total (Islam *et al.*, 2015).

Altay e colaboradores (2013) avaliaram o efeito do tratamento periodontal nos indicadores inflamatórios, perfil lipídico e parâmetros glicêmicos em 22 pacientes obesos e 24 não-obesos. O índice HOMA-IR foi calculado antes e após 3 meses do tratamento periodontal não-cirúrgico. Os resultados mostraram uma diminuição no HOMA-IR em indivíduos obesos de 4,9 (1,1 a 11,8) no exame inicial para 3,6 (0,79 a 7,8) aos 3 meses, com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,005$ ). Nos indivíduos não-obesos, o tratamento periodontal não reduziu o HOMA-IR de forma significativa (Altay, Gürkan e Ağbaht, 2013).

Observando a literatura disponível, verifica-se que existem relativamente poucos estudos avaliando a associação de resistência à insulina e periodontite. Dos estudos disponíveis, a maioria é transversal e encontra uma associação positiva entre periodontite e HOMA-IR. Para HOMA- $\beta$ , os estudos são em número menor e demonstram uma pior função de células beta pancreáticas em pacientes com periodontite.

#### 4.1.4.3 Obesidade

A obesidade pode ser definida como um acúmulo excessivo de gordura em relação à massa magra, sendo modificada por fatores ambientais, genéticos e comportamentais (Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, 2000). Da mesma forma que o diabetes, a prevalência da obesidade também tem aumentado drasticamente em países desenvolvidos e em desenvolvimento (Seidell, 1999; Veerman *et al.*, 2007; Han, Lawlor e Kimm, 2010). Importante frisar que a obesidade tem sido considerada fator de risco para diversas doenças, tais como o próprio diabetes tipo 2, hipertensão, infarto, acidente vascular cerebral e alguns tipos de câncer (Dyer, Elliott e Shipley, 1990; Aronne e Segal, 2002; Wisse, 2004).

O diagnóstico da obesidade é realizado através de alguns instrumentos para mensuração da massa corporal lipídica, sendo o IMC o mais utilizado e recomendado pela Organização Mundial da Saúde (Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, 2000). O cálculo do IMC é obtido pela divisão do peso corporal (em quilogramas) pelo quadrado da altura (em metros), com pontos de corte internacionalmente definidos. O IMC compreende uma combinação de massa gorda e massa magra que possuem efeitos opostos na saúde (Oppert *et al.*, 2002). O maior problema do IMC é a especificidade, visto que a massa corporal pode ser influenciada, além da gordura, pelos músculos, órgãos e esqueleto.

O tecido adiposo não é responsável unicamente pelo acúmulo de triglicerídeos, sendo atualmente considerado um órgão secretor de diversos fatores imunoinflamatórios de alta complexidade. Dentre estes fatores, encontram-se TNF- $\alpha$ , IL-6, leptinas, adiponectinas e resistinas (Devanoorkar *et al.*, 2014).

Da mesma forma que a periodontite, a obesidade também pode ser caracterizada por um quadro hiperinflamatório crônico, com aumento da concentração das citocinas pró-inflamatórias. Revisões sistemáticas da literatura de estudos transversais têm

apontado para uma forte associação entre obesidade e periodontite (Chaffee e Weston, 2010; Suvan *et al.*, 2011; Moura-Grec *et al.*, 2014; Keller *et al.*, 2015).

Em relação a estudos longitudinais, uma revisão sistemática avaliou o efeito do ganho de peso corporal na incidência de periodontite (Nascimento *et al.*, 2015). Os resultados mostraram que indivíduos que se tornam obesos tem cerca de 33% mais chances de apresentarem periodontite quando comparados com indivíduos que permaneceram com o peso normal. Já Papageorgiou e colaboradores (2015) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise sobre o efeito do sobrepeso/ obesidade na resposta ao tratamento periodontal e os resultados mostraram que não houve diferenças significativas nos parâmetros clínicos de indivíduos obesos e não obesos após o tratamento periodontal (Papageorgiou *et al.*, 2015).

Recentemente, Gaio e colaboradores (2016) publicaram um estudo sobre o efeito da obesidade e sobrepeso na progressão de PI em uma população do sul do Brasil. Após 5 anos de acompanhamento, 582 indivíduos sem diabetes auto-reportada foram reavaliados. Indivíduos obesos tiveram significativamente maior risco de apresentarem progressão de PI comparados a indivíduos de peso normal após ajuste para confundidores (Risco Relativo (RR) = 1,36, 95%IC = 1,04-1,78). Na análise estratificada, apenas as mulheres obesas tiveram maior risco de progressão de PI comparadas às mulheres de peso normal (RR = 1,64, 95%IC = 1,11-2,43). Esta diferença não foi encontrada em homens (Gaio *et al.*, 2016).

#### **4.1.4.4 Dislipidemia**

Dislipidemia é um estado de perfil lipídico anormal caracterizado por um aumento na concentração sorológica de triglicerídeos, colesterol total e colesterol LDL (Lipoproteína de baixa densidade, do inglês "*Low Density Lipoprotein*") e uma redução nos níveis do colesterol HDL (Lipoproteína de alta densidade, do inglês "*High Density Lipoprotein*").

Estudos têm demonstrado a associação de periodontite moderada/ severa com níveis elevados de colesterol total, triglicerídeos e baixos níveis de colesterol HDL

comparados aos indivíduos sem periodontite (Cutler *et al.*, 1999; Lösche *et al.*, 2000; Katz, Chaushu e Sharabi, 2001; Katz *et al.*, 2002; Moeintaghavi *et al.*, 2005; Nibali *et al.*, 2007; Saito e Shimazaki, 2007; Fentoğlu *et al.*, 2011; Penumarthy, Penmetsa e Mannem, 2013; Caúla *et al.*, 2014; Flores *et al.*, 2014).

As evidências mostram que a relação entre periodontite e dislipidemia é bidirecional (Cutler e Iacopino, 2003; Fentoglu e Bozkurt, 2008). Citocinas pró-inflamatórias podem ter um papel central na associação entre periodontite e dislipidemia, onde é proposto que a periodontite não é somente associada com a severidade da deterioração do metabolismo lipídico, mas também o agravamento da hiperlipidemia possa estar ligado à inflamação periodontal pela hiper-regulação das citocinas pró-inflamatórias sistêmicas e do fluido gengival (Fentoğlu *et al.*, 2011).

A avaliação do perfil lipídico pós tratamento periodontal foi realizada em estudos intervencionais com diferentes achados (D'aiuto *et al.*, 2005; Kamil *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2012; Moeintaghavi *et al.*, 2012; Flores *et al.*, 2014; Leite, Carneiro e Guimarães, 2014).

Oz e colaboradores (2007) avaliaram se a terapia periodontal poderia alterar o perfil lipídico de pacientes com periodontite. O ensaio clínico randomizou 50 pacientes em grupo teste (recebeu tratamento periodontal) e controle (sem tratamento periodontal), e em 3 meses houve uma redução do colesterol total e do colesterol LDL de forma significativa apenas no grupo teste (Oz *et al.*, 2007).

Em um ensaio clínico randomizado com 40 pacientes diabéticos tipo 2 e com periodontite, o grupo teste recebeu tratamento periodontal de boca inteira e o grupo controle não recebeu qualquer tratamento. Após 3 meses, não houve diferenças no colesterol total e nos triglicérides entre os grupos teste e controle (Moeintaghavi *et al.*, 2012).

Caúla e colaboradores em 2014 realizaram um ensaio clínico randomizado para avaliar o efeito do tratamento periodontal não-cirúrgico em marcadores de risco cardiovascular. Trinta e dois pacientes receberam o tratamento periodontal (e 32 foram

alocados para tratamento periodontal tardio) e tiveram redução significativa nos níveis de triglicerídeos após 6 meses da realização do tratamento periodontal comparados ao grupo controle (Caúla *et al.*, 2014).

Leite e colaboradores (2014) investigaram o efeito do tratamento periodontal não-cirúrgico nos níveis de PCR e HDL em pacientes com periodontite grave após 6 meses. No total, 28 indivíduos com periodontite grave foram comparados a 27 indivíduos sem periodontite. Os resultados mostraram que houve um aumento significativo de HDL após o tratamento periodontal ( $p < 0,0027$ ) e um aumento na taxa de indivíduos com  $PCR < 0,3 \text{ mg/ DI}$  ( $p < 0,0339$ ) (Leite, Carneiro e Guimarães, 2014).

Pode-se observar que os estudos têm demonstrado um pior perfil lipídico de pacientes com periodontite e uma tendência de melhora neste perfil com o tratamento periodontal. Sgolastra e colaboradores avaliaram em uma metanálise a efetividade do tratamento periodontal melhorar parâmetros metabólicos de pacientes com diabetes tipo 2. Cinco estudos foram incluídos e não indicaram diferenças significativas nos níveis de colesterol total e HDL e triglicerídeos (Sgolastra *et al.*, 2013). Já Teeuw e colaboradores mostraram em sua metanálise com 25 estudos e 1748 pacientes com periodontite que o tratamento periodontal reduz PCR, colesterol total e aumenta colesterol HDL (Teeuw *et al.*, 2014).

#### **4.1.4.5 Hipertensão arterial**

A hipertensão arterial é uma condição crônica que causa significativa morbidade e mortalidade cardiovascular (Tsioufis *et al.*, 2011; Leong *et al.*, 2014; Macedo Paizan e Vilela-Martin, 2014). A hipertensão parece estar associada com a periodontite (Angeli *et al.*, 2003; Inoue *et al.*, 2005; Holmlund, Holm e Lind, 2006; Franek *et al.*, 2009). Estudos recentes têm demonstrado que tanto a pressão sistólica quanto a diastólica parecem estar aumentadas em pacientes com periodontite comparado aos pacientes sem periodontite (Desvarieux *et al.*, 2010; Tsakos *et al.*, 2010). Dados do NHANES III em um estudo conduzido com aproximadamente 12 mil indivíduos adultos encontrou uma

associação positiva linear entre pressão arterial sistólica e periodontite grave (Tsakos *et al.*, 2010).

Um possível mecanismo que poderia explicar esta associação se baseia na disfunção endotelial, que é a etapa inicial no desenvolvimento da aterosclerose (Ross, 1986). Existe uma provável relação entre periodontite e hipertensão através da piora na função endotelial proveniente em parte pela carga inflamatória periodontal (Loos *et al.*, 2000; De Nardin, 2001). Apesar da literatura revelar uma possível associação entre pressão arterial aumentada e periodontite, a existência de uma relação causal necessita ser verificada.

Vidal e colaboradores (2013) avaliaram em um estudo piloto com 26 pacientes, o efeito do tratamento periodontal não-cirúrgico em parâmetros cardiovasculares incluindo pressão arterial sistólica e diastólica em pacientes com hipertensão refratária e periodontite crônica. Houve uma redução significativa na mediana dos valores de pressão sistólica (12,5mmHg) e diastólica (10,0mmHg) após 6 meses da realização do tratamento periodontal (Vidal *et al.*, 2013).

Houcken e colaboradores estudaram 45 pacientes com periodontite comparados a 48 pacientes sem periodontite. Os resultados após 6 meses mostraram uma redução significativa na pressão arterial sistólica após o tratamento periodontal de 2,5mmHg ( $p=0,04$ ) (Houcken *et al.*, 2016)

Pode-se concluir que existem poucos estudos que objetivaram primariamente avaliar as mudanças na pressão arterial após o tratamento periodontal. No geral, estes estudos mostram uma redução na pressão sistólica e diastólica pós tratamento.

## **4.2 Síndrome Metabólica**

### **4.2.1 Definição**

A síndrome metabólica (SM) é uma condição que cresce em prevalência na população e que é diagnosticada na presença concomitante de pelo menos três dentre

os fatores a seguir: hipertensão, hipertrigliceridemia, baixo colesterol HDL, valores elevados de circunferência abdominal e glicose plasmática aumentada. É considerada uma síndrome, pois se sabe que a presença desses fatores conjuntamente apresenta-se mais frequentemente do que se esperaria ao acaso.

A síndrome metabólica pode aumentar em duas vezes a chance de um indivíduo desenvolver doença cardiovascular nos próximos 5 a 10 anos, comparada com a chance de indivíduos que não a apresentam. Em relação ao diabetes tipo 2, um indivíduo com síndrome metabólica tem cinco vezes mais chance de desenvolver a doença, comparado com indivíduos sem a síndrome (Alberti *et al.*, 2009). Na área médica, a identificação da síndrome metabólica tem como consequência a possibilidade de intervenções precoces nos elementos da síndrome, resultando em prevenção de agravos mais sérios e de maior risco, como o diabetes e as doenças cardiovasculares.

Não existe um consenso sobre a definição de SM. Vários critérios de diagnóstico têm sido propostos por diferentes organizações nas últimas décadas. A primeira definição formal de SM foi proposta em 1998 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A definição utilizada foi a presença de diabetes mellitus, intolerância à glicose, glicemia de jejum alterada ou resistência à insulina, adicionado a dois dos seguintes fatores: hipertensão, obesidade, alto nível de triglicérides, baixo colesterol HDL, ou microalbuminúria (Alberti e Zimmet, 1998).

Um outro critério maior foi definido em 2002 pelo “*The Third Report of The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III*” (NCEP-ATP III) (National Cholesterol Education Program (Ncep) Expert Panel on Detection, 2002). Este critério não requer a utilização de resistência à insulina, utiliza a circunferência abdominal como medida de gordura visceral e não necessita a presença obrigatória de um fator, mas na presença de pelo menos três dentre os seguintes fatores: elevada pressão arterial, hipertrigliceridemia, níveis baixos de HDL, circunferência abdominal aumentada e glicose em jejum elevada.

Em 2005, a “*International Diabetes Federation*” (IDF) e a “*American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute*” (AHA/ NHLBI) tentaram conciliar as diferentes definições de SM. A IDF propôs que a obesidade abdominal fosse um

critério obrigatório para o diagnóstico de SM, acrescido de pelo menos mais dois dos outros fatores. Já a AHA/ NHLBI modificou ligeiramente o NCEP-ATP III e retirou a obrigatoriedade do componente obesidade abdominal para o diagnóstico (Grundy *et al.*, 2005).

Mais recentemente, a IDF e a AHA/ NHLBI se reuniram para discutir a unificação do critério. Houve um acordo de que não deveria haver um componente obrigatório, e três componentes deveriam estar presentes para que o indivíduo fosse diagnosticado com SM: (a) circunferência abdominal acima de 90 cm para homens e acima de 80 para mulheres; (b) triglicérides  $\geq 150$  mg /dl (1,7mmol /L) ou em tratamento para hipertrigliceridemia; (c) colesterol HDL menor que 40 mg/dl para homens e menor que 50 mg/dl para mulheres ou estar em tratamento para dislipidemia; (d) hipertensão arterial sistêmica no momento do exame (sistólica  $\geq 130$  mm Hg e diastólica  $\geq 85$  mm Hg) ou diagnóstico de hipertensão arterial ou histórico passado ou em tratamento para hipertensão; (e) glicemia  $\geq 100$  mg/dl ou diagnóstico de diabetes ou uso de medicação para controle glicêmico (Alberti *et al.*, 2009).

Um resumo das diferenças entre os diversos critérios de diagnóstico de SM pode ser observado na tabela 1 e 2.

**Tabela 1.** Definições de Síndrome Metabólica.

	<b>OMS*</b> <b>1998</b>	<b>NCEP-ATP</b> <b>III***</b> <b>2002</b>	<b>IDF 2005**</b>	<b>AHA/ NHBLI***</b> <b>2005</b>	<b>IDF e AHA/ NHBLI***</b> <b>2009</b>
<b>Glicose</b>	Presença obrigatória de DM, ITG, GJA ou resistência insulínica.	Glicemia em jejum $\geq 110$ mg/dL.	Glicemia em jejum $\geq 110$ mg/dL.	Glicemia em jejum $\geq 110$ mg/dL.	Glicemia em jejum $\geq 100$ mg/dL.
<b>Obesidade central</b>	Relação cintura-quadril $> 90$ cm em homens e $> 85$ cm em mulheres ou IMC $> 30$ Kg/m <sup>2</sup>	Cintura $> 102$ cm para homens e $> 88$ cm para mulheres.	Presença obrigatória de circunferência abdominal aumentada de acordo com a tabela 2.	Circunferência abdominal de acordo com a tabela 2.	Circunferência abdominal de acordo com a tabela 2.
<b>Pressão arterial</b>	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	Sistólica $\geq 130$ e/ou diastólica $\geq 85$ mmHg
<b>Triglicédeos</b>	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL
<b>Colesterol HDL</b>	$\leq 40$ mg/dL para homens e $\leq 50$ mg/dL para mulheres.	$< 40$ mg/dL para homens e $< 50$ mg/dL para mulheres.	$< 40$ mg/dL para homens e $< 50$ mg/dL para mulheres.	$< 40$ mg/dL para homens e $< 50$ mg/dL para mulheres.	$< 40$ mg/dL para homens e $< 50$ mg/dL para mulheres.
<b>Microalbuminúria</b>	Taxa de excreção de albumina urinária $\geq 20$ mg/min ou taxa de albumina/ creatinina $\geq 30$ mg/g.	-	-	-	-

\*Presença obrigatória de Diabetes Mellitus (DM), tolerância diminuída à glicose (ITG), glicose em jejum aumentada (GJA) ou resistência insulínica aumentada associada a pelo menos outros dois fatores incluídos na tabela.

\*\*Presença obrigatória de circunferência abdominal aumentada acrescida de pelo menos mais dois fatores incluídos na tabela. \*\*\*Presença de pelo menos três fatores incluídos na tabela. Fonte: dos autores

**Tabela 2.** Pontos de corte para circunferência abdominal entre as diferentes etnias (IDF 2009).

<b>País/ grupo étnico</b>	<b>Circunferência abdominal</b>
<b>Europeus</b>	>94cm para homens e >80cm para mulheres
<b>EUA</b>	>102cm para homens e >88cm para mulheres
<b>Asiáticos</b>	>90cm para homens e >80cm para mulheres
<b>Japoneses</b>	>90cm para homens e >80cm para mulheres
<b>Chineses</b>	>90cm para homens e >80cm para mulheres
<b>América do Sul e Central</b>	Utilizar dados asiáticos até a disposição de dados específicos desta população
<b>Sul-africanos</b>	Utilizar dados europeus até a disposição de dados específicos desta população
<b>Leste europeu e população mediterrânea</b>	Utilizar dados europeus até a disposição de dados específicos desta população

Adaptado de [www.idf.org](http://www.idf.org) acessado em 28/03/2016.

#### **4.2.2 Prevalência**

Da mesma forma como tem aumentado a prevalência do diabetes tipo 2 e da obesidade, a prevalência de síndrome metabólica também é crescente. Acredita-se que um quarto da população mundial apresente a síndrome (Cameron, Shaw e Zimmet, 2004). No Brasil, estudos transversais mostram prevalência alta desta condição (entre 30 e 54%), de acordo com população e faixa etária estudadas (Borges *et al.*, 2007; Salaroli *et al.*, 2007). A prevalência da síndrome metabólica aumenta com o avançar da idade, sendo também mais prevalente em pessoas de baixa renda (principalmente em mulheres), em tabagistas e em homens sedentários (Park *et al.*, 2003).

#### **4.2.3 Associação entre Síndrome metabólica e Periodontite**

A possível relação entre síndrome metabólica e doenças periodontais está descrita em estudos de natureza epidemiológica. Estudos observacionais do tipo

transversais, caso controle ou coorte foram realizados com a intenção de demonstrar se existe associação entre síndrome metabólica e doença periodontal (Shimazaki *et al.*, 2007; Khader *et al.*, 2008; Kushiyaama, Shimazaki e Yamashita, 2009; Li *et al.*, 2009; Nesbitt *et al.*, 2010)

Uma revisão sistemática de estudos observacionais encontrou uma razão de chances de 1,71 (Intervalo de Confiança 95%: 1,42-2,03) de indivíduos com SM apresentarem periodontite (Nibali *et al.*, 2013) com uma alta heterogeneidade. Outra revisão sistemática com metanálise (Daudt, 2013) incluiu dados de 14 estudos envolvendo 39 111 pacientes e encontrou associação entre periodontite e síndrome metabólica (OR 1,78; IC 95% 1,40 – 2,21) e alta heterogeneidade ( $I^2=91\%$ ). Na análise de subgrupo, a seleção de estudos com exame periodontal completo explicou parcialmente a variabilidade dos resultados (OR 1,71; IC 95% 1,17 – 2,52;  $I^2=56,8\%$ ). Diferenças nos critérios de diagnóstico de periodontite e SM, falta de calibração dos examinadores, dificuldade de controle de fatores de confundimento e viés de seleção podem explicar em parte a variação das estimativas de associação entre as duas doenças nas duas revisões sistemáticas apresentadas.

#### **4.2.3.1 Plausibilidade biológica para a associação**

Duas principais hipóteses podem ser sugeridas para explicar a relação entre periodontite e SM. Uma hipótese é uma relação de causa-efeito, mas para isso é necessário estudos longitudinais e com amostras de tamanho compatível para corroborar qual doença é causa da outra. A outra hipótese propõe um compartilhamento de fatores de risco (excesso de consumo calórico, estilo de vida sedentário e má higiene oral, principalmente) (Li *et al.*, 2009).

Sabe-se que a periodontite compartilha alguns fatores de risco em comum com a SM, incluindo hipertrigliceridemia, obesidade, dislipidemia e elevada pressão sanguínea. Como descrito nos itens desta tese, a relação causal de periodontite com estes fatores

ainda necessita ser enfaticamente provada para que a periodontite seja considerada um fator de risco capaz de modificar o curso destas condições.

A inflamação tem sido sugerida como um denominador comum entre periodontite e SM. A plausibilidade biológica para que a periodontite seja um fator de risco para SM seria que as citocinas inflamatórias produzidas localmente nos tecidos gengivais ou os patógenos periodontais/ lipopolissacarídeos penetram a circulação sistêmica e influenciam outros locais do organismo acelerando ou induzindo uma carga inflamatória sistêmica (Genco *et al.*, 2005). Os marcadores inflamatórios provenientes de vários componentes da SM podem regular o processo de inflamação periodontal e a persistente inflamação periodontal pode piorar os componentes da SM (Gurav, 2014).

Estuda-se se a presença de periodontite não tratada possa contribuir para a manutenção do estado hiper-inflamatório sistêmico, desencadeado pela associação dos fatores hipertensão, obesidade, diabetes, hipertrigliceridemia e baixo colesterol HDL. Além disso, uma das alterações metabólicas mais importantes associadas à síndrome é o estado pró- trombótico e pró-inflamatório (Grundy *et al.*, 2005).

Os níveis de PCR em pacientes com síndrome encontram-se aumentados independentemente de outros fatores de risco a que esse indivíduo esteja exposto como, por exemplo, idade, sexo, tabagismo e altos níveis de colesterol LDL (Alberti *et al.*, 2009). Um estudo transversal realizado nos EUA que utilizou dados do NHANES 2009-10, mostrou que a razão de chances de detectar PCR elevada aumentou de maneira dose-dependente com o número de condições da SM presentes. As chances de uma dosagem alta de PCR foram mais de 10 vezes maior em indivíduos com 4 ou 5 condições, em comparação com ausência dessas condições. O número de condições da síndrome metabólica foi significativamente associado com aumento da probabilidade de concentrações elevadas de PCR. Indivíduos que apresentavam um, dois, três, quatro ou cinco condições características da SM tiveram respectivamente 2.4, 3.3, 5.1, 10.7 e 11.1 vezes mais chances de apresentar PCR elevada em comparação com indivíduos sem condições de SM ( $p < 0,05$  para todas as comparações) (Voils e Cooper-Dehoff, 2014).

Jenzsch e colaboradores (2009) avaliaram o efeito de uma intervenção nutricional nos parâmetros clínicos e imuno-microbiológicos periodontais relacionados com a periodontite e a SM. Neste estudo, 20 mulheres foram acompanhadas por 1 ano. Os autores encontraram que a intervenção nutricional guiada resultou na redução de PS e sangramento marginal, além da diminuição da concentração de fluido gengival crevicular, IL-1 $\beta$  e IL-6 (Jenzsch *et al.*, 2009).

#### **4.2.4 Estudos longitudinais em pacientes com Síndrome Metabólica**

A maioria dos estudos que avaliam a associação de SM e periodontite são do tipo transversais em que a prevalência de periodontite e SM são avaliadas em um momento único e uma relação temporal não pode ser estabelecida. Existem poucos estudos longitudinais com mais de 1 ano de acompanhamento disponíveis neste sentido, sendo ambos de origem japonesa (Morita *et al.*, 2010; Kobayashi *et al.*, 2012).

Morita e colaboradores (2010) investigaram indivíduos sem nenhum componente da SM no exame inicial e foram monitorados por 4 anos. Os resultados indicaram que a presença de bolsas periodontais no exame inicial foi associado com uma conversão positiva de 2 ou mais componentes da SM (razão de chances: 1.6, IC 95%: 1,1 a 2,2). Deve ser enfatizado que a conversão para um ou mais componentes da SM foi a variável de desfecho neste estudo ao invés do diagnóstico da SM. O estudo sugere que a periodontite influencia o desenvolvimento de alguns componentes da SM (Morita *et al.*, 2010).

Kobayashi e colaboradores (2012) avaliaram se a frequência de escovação dentária influenciaria na SM em um período de 3 anos. Os resultados indicaram que quanto mais frequente os indivíduos escovam seus dentes, menor a incidência de SM. Este estudo sugere que a quantidade de biofilme possa ser crítica em induzir alguns componentes da SM (Kobayashi *et al.*, 2012).

Poucos estudos se focaram em avaliar o efeito do tratamento periodontal em pacientes com SM.

Em 2010, Acharya e colaboradores avaliaram o efeito do tratamento periodontal em um estudo piloto na Índia. A amostra continha indivíduos com periodontite e SM (grupo A, n=16), um grupo de indivíduos sistemicamente saudáveis com periodontite (grupo B, n=15) e um grupo controle de indivíduos sistemicamente saudáveis sem periodontite (grupo C, n=15). Os indivíduos do grupo A apresentavam no exame inicial piores medidas periodontais e níveis maiores de PCR comparados aos grupos B e C. Após 2 meses do tratamento periodontal, excetuando-se colesterol LDL e colesterol total, houve uma melhora estatisticamente significativa de PCR ( $3,28 \pm 1,4$  para  $2,6 \pm 1,5$ ), triglicérides ( $153,3 \pm 38$  para  $121 \pm 28,57$ ) e colesterol HDL ( $41,1 \pm 5,2$  para  $44,37 \pm 6,7$ ). No grupo B as diferenças não foram significativas. Os autores concluem que o tratamento periodontal produz efeitos benéficos em pacientes com SM e periodontite (Acharya *et al.*, 2010).

O único ensaio clínico randomizado existente sobre o efeito do tratamento periodontal em parâmetros metabólicos de pacientes com SM é o de López e colaboradores (2012) conduziram um estudo clínico randomizado paralelo de 1 ano de duração em pacientes com SM e periodontite. O critério utilizado para diagnosticar SM foi o AHA/ NHBLI (Grundy *et al.*, 2005) e de periodontite foi a presença de 4 ou mais dentes com 1 ou mais sítios com  $PS \geq 4\text{mm}$  e concomitante  $PI \geq 3\text{mm}$ . Os pacientes eram oriundos de um centro de saúde para redução de risco cardiovascular e já recebiam tratamento para os componentes da SM. O grupo teste (n=82) recebeu raspagem e alisamento supragengival (RAP) e raspagem e alisamento radicular (RASUB) mais amoxicilina 500mg e metronidazol 250mg, 3 vezes/ dia por 7 dias, uma semana antes da RASUB. O grupo controle (n= 83) recebeu apenas RAP e comprimidos placebo na mesma terapêutica que o grupo teste. Parâmetros periodontais e marcadores sorológicos (perfil lipídico, fibrinogênio e proteína C reativa) foram avaliados 3, 6, 9 e 12 meses após a terapia periodontal. Um total de 79 indivíduos no grupo teste e 81 no grupo controle finalizaram o estudo. Redução nos níveis de PCR foram estatisticamente significativas aos 9 meses ( $p=0,024$ ) e aos 12 meses ( $p=0,001$ ) em ambos os grupos, sem diferença entre os grupos. O níveis de fibrinogênio diminuíram significativamente no grupo teste aos 6 ( $p= 0,01$ ) e 12 meses ( $p=0,005$ ) mas não no grupo controle, sem

diferença estatisticamente significativa comparando-se os grupos. Não houve diferenças significativas nos componentes da SM (triglicerídeos, IMC, glicose em jejum, pressão sanguínea e HDL) entre os grupos teste e controle e também sem diferença nestes parâmetros do exame inicial para os exames de 3, 6, 9 e 12 meses. Importante frisar que o tratamento periodontal do grupo teste reduziu placa de cerca de 80% de sítios no exame inicial para 50% após 12 meses e no grupo controle essa redução foi menor. Da mesma forma, a porcentagem de sítios com sangramento subgengival passou de 53% para 23% no grupo teste aos 12 meses e 37% no grupo controle (López *et al.*, 2012).

Em 2015, Torumtay e colaboradores realizaram um estudo clínico com 25 pacientes com SM e periodontite comparados à 25 pacientes saudáveis e com periodontite. Após o tratamento periodontal não-cirúrgico, houve melhora similar dos parâmetros periodontais em ambos os grupos. Aos 3 meses após o tratamento periodontal, houve melhora significativa nos níveis de triglicerídeos ( $187,82 \pm 70,98$  para  $150,50 \pm 64,51$ ,  $p=0,001$ ) e A1c ( $6,86 \pm 1,67$  para  $6,44 \pm 1,4$ ,  $p=0,01$ ) apenas no grupo com SM e redução do estresse oxidativo. Os autores concluem que a diminuição da inflamação periodontal poderia ajudar a diminuir a inflamação crônica sistêmica encontrada em pacientes com SM (Torumtay *et al.*, 2015).

## 5. OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo é:

- Avaliar o efeito do tratamento periodontal nos parâmetros clínicos e metabólicos de indivíduos portadores de síndrome metabólica.

Os objetivos específicos são:

- Avaliar o efeito do tratamento periodontal nos níveis séricos de hemoglobina glicada em pacientes com síndrome metabólica;

- Avaliar o efeito do tratamento periodontal nos triglicerídios, colesterol total e colesterol HDL, glicose em jejum, insulina, resistência à insulina, função de células beta pancreáticas, proteína C-reativa e medida de pressão arterial.

## **6. METODOLOGIA**

Esta tese apresenta uma análise parcial de um ensaio clínico randomizado, com dados de 72 indivíduos. O ensaio clínico está registrado no endereço eletrônico [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), com o número de registro NCT02012842.

O presente ensaio clínico segue a lista de checagem de informações requeridas pelo CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) (Schulz *et al.*, 2011), a lista de checagem se encontra presente no anexo 12.1.

### **6.1 Considerações éticas**

Esta pesquisa segue as condições estabelecidas na Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012., 2012). O protocolo do estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do HCPA e da UFRGS. O número do certificado de apresentação para apreciação ética é CAAE 19874513.3.0000.5347. As cartas de aprovação nestes Comitês e o Termo de Consentimento dos Serviços de Endocrinologia do HCPA encontram-se nos anexos 12.2 e 12.3 deste documento. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) encontra-se no anexo 12.4.

### **6.2 Local e recrutamento**

O estudo está sendo conduzido na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FO-UFRGS) e no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), especificamente no Centro de Pesquisas Clínica (CPC). O estudo iniciou em 29/05/2014 e se encontra em andamento.

Os pacientes são recrutados na FO-UFRGS, no HCPA e nas Unidades Básicas de Saúde de Porto Alegre. O atendimento médico, os exames sanguíneos e as análises laboratoriais são realizadas no CPC. O exame e o tratamento odontológico são realizados na FO-UFRGS.

### **6.3 População do estudo**

Os indivíduos elegíveis devem ter idade mínima de 18 anos, ter o diagnóstico concomitante de Síndrome Metabólica (SM) e periodontite, e pelo menos 10 dentes presentes em boca.

O diagnóstico de SM foi definido de acordo com o critério da Federação Internacional do Diabetes de 2009 (*IDF-International Diabetes Federation*) que inclui a ocorrência de pelo menos 3 dos 5 critérios a seguir (Alberti *et al.*, 2009):

- Circunferência abdominal  $\geq 90$ cm em homens e  $\geq 80$ cm em mulheres;
- Triglicerídeos  $\geq 150$ mg/ dL (ou estar em tratamento para triglicerídeos elevado);
- Colesterol “*High Density Lipoprotein – Cholesterol*” (HDL-C)  $< 40$ mg/ dL em homens e  $< 50$ mg/ dL em mulheres (ou estar em tratamento para aumentar o HDL-C);
- Pressão arterial sistólica  $\geq 130$ mmHg e/ ou diastólica  $\geq 85$ mmHg (ou estar em tratamento para hipertensão);
- Glicose em jejum  $\geq 100$ mg/dL (ou estar em tratamento para hiperglicemia ou ter diagnóstico de diabetes mellitus).

O diagnóstico de Periodontite foi definido de acordo com o critério do “*Centers for Disease Control – American Academy of Periodontology*” (CDC-AAP) (Eke, Page, *et al.*, 2012). Além disso, para inclusão no estudo, os indivíduos deveriam ser classificados pelo menos como portadores de periodontite moderada. De acordo com o critério proposto, isso significa a presença de  $\geq 2$  sítios interproximais com perda de inserção (PI)  $\geq 4$  mm ou  $\geq 2$  sítios interproximais com profundidade de sondagem (PS)  $\geq 5$  mm em dentes não adjacentes e não no mesmo dente.

Participantes não foram incluídos no estudo se já tivessem realizado tratamento periodontal nos últimos 6 meses, se utilizaram antibiótico nos últimos 3 meses, se possuísem indicação de profilaxia antibiótica para atendimento odontológico, gestantes, se utilizarem de forma crônica corticosteroide sistêmico e/ou serem positivos para o vírus da imunodeficiência humana.

#### **6.4 Tamanho da amostra e randomização**

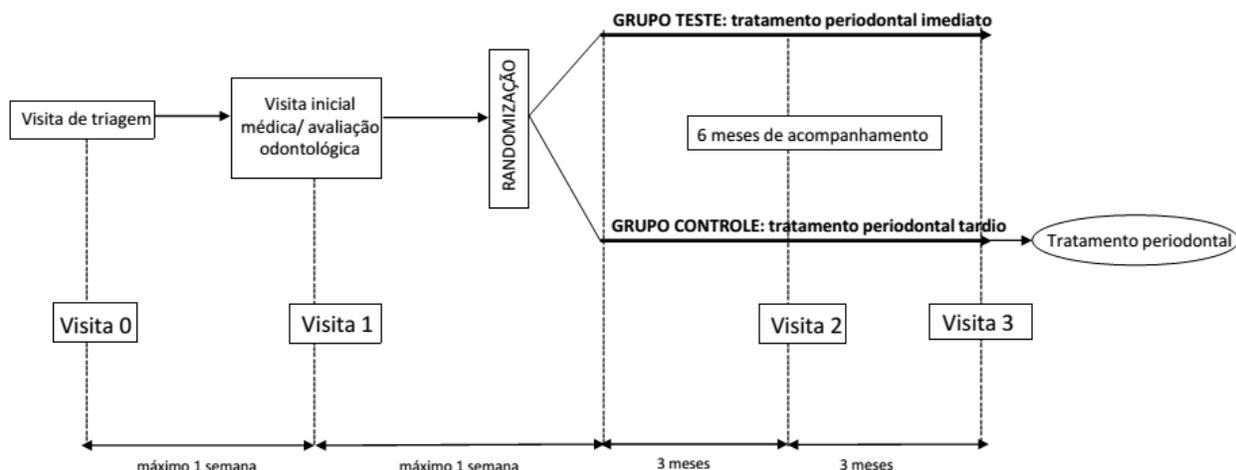
A estimativa do tamanho da amostra do estudo considerou a diferença na redução de hemoglobina glicada entre os grupos de 0,4% com um desvio-padrão de 0,18 (Teeuw, Gerdes e Loos, 2010). O número total de indivíduos foi de 64 para cada grupo. Considerando uma taxa de atrição de 20% durante o estudo, conseqüentemente, 79 indivíduos serão randomicamente alocados para cada grupo. A presente tese é uma análise parcial com 72 indivíduos, 35 no grupo teste e 37 no grupo controle.

Os indivíduos foram randomicamente alocados para os grupos teste (tratamento periodontal imediato) ou controle (tratamento periodontal tardio) utilizando randomização em blocos de 20. Um pesquisador assistente não envolvido na pesquisa foi o responsável pela randomização prévia ao início do estudo. Uma tabela de randomização foi gerada de um software específico ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)) e a alocação ao tratamento foi feita em envelopes opacos, selados e numerados sequencialmente.

O examinador não participou da alocação dos pacientes aos grupos teste ou controle nem realizou o tratamento periodontal e manutenção.

#### **6.5 Linha do tempo**

A Figura 2 mostra a linha do tempo do estudo.



**Figura 2.** Linha do tempo do estudo.

Na visita de triagem, os indivíduos foram convidados a participar do estudo e a elegibilidade destes foi avaliada (Visita 0 – visita de triagem). A visita 1 compreende os exames médicos e odontológicos iniciais. No exame médico, as medidas antropométricas e de pressão arterial, e exame sanguíneo foram realizados para a confirmação do diagnóstico de SM (Visita 1). A visita odontológica incluiu um exame periodontal de boca toda, 6 sítios/ dente (excluindo-se os terceiros molares) e o registro das variáveis demográficas (Visita 1).

Após a visita 1, os participantes foram randomizados para receber o tratamento periodontal imediato ou tardio (após 6 meses do exame inicial). Ambos os grupos foram acompanhados aos 3 e 6 meses. Os indivíduos que foram alocados para o grupo controle receberam um telefonema da equipe responsável avisando-os sobre a alocação recebida e agendamento para o próximo exame odontológico/ médico nos tempos 3 e 6 meses. Após completar o exame de 6 meses, estes pacientes receberam tratamento periodontal completo tal como o grupo imediato.

Aos 3 (visita 2) e 6 meses (visita 3), consultas médicas foram realizadas por um médico envolvido na pesquisa, além de exames sanguíneos, medidas de pressão arterial

e antropométricas. Nesses dois momentos também foi realizado um exame periodontal completo.

## **6.6 Dados clínicos e sociodemográficos**

Dados sociodemográficos, hábitos comportamentais, história médica e dados odontológicos foram coletados por um entrevistador treinado utilizando a plataforma REDCap (*Research Electronic Data Capture*) para ser aplicada para todos os participantes (anexo 12.5). REDCap é um aplicativo seguro, vinculado à internet e designado para suportar a captura de dados para pesquisas, provendo: 1) uma interface intuitiva para a entrada de dados válidos; 2) caminhos para auditoria para rastrear procedimentos de manipulação de dados e exportação; 3) procedimentos automatizados para exportar dados para pacotes estatísticos comuns; 4) procedimentos para importar dados de fontes externas (Harris *et al.*, 2009).

As variáveis idade, sexo, cor da pele, nível socioeconômico (utilização do questionário ABEP- Associação Brasileira de Empresas e Pesquisa 2008), anos de estudo e tabagismo foram auto reportadas. As variáveis “diabetes mellitus” e “hipertensão” foram categorizadas como positivas se o indivíduo possuísse glicose em jejum  $\geq 126$ mg/dL e/ ou usasse medicação anti-hiperglicemiante, e pressão arterial  $\geq 130/85$  mmHg ou estivesse em tratamento para hipertensão, respectivamente.

Dados antropométricos (peso, altura e circunferência abdominal) e pressão arterial foram aferidos nas visitas médicas no início, aos 3 e 6 meses. Circunferência abdominal foi medida com fita métrica ao nível do umbigo e paralelamente ao solo. O peso corporal foi medido com a utilização de balança calibrada e a altura foi avaliada com o uso do estadiômetro. A medida de pressão arterial foi realizada com um dispositivo automático (Omni 612, Omnimed, Belo Horizonte, Brasil). O paciente ficava em repouso por pelo menos 5 minutos, sentado com o braço na altura do coração, apoiado e com a palma da mão voltada para cima. O manguito foi colocado de 2 a 3 cm acima da fossa

cubital e a porção central comprimida sobre a artéria ((Sbc), (Sbh) e (Sbn), 2011). Estas mensurações foram realizadas por um médico treinado no CPC-HCPA.

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso pelo quadrado da altura. Resistência à insulina foi aferida utilizando o índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) pela seguinte fórmula: insulina em jejum U/ ml X glicose em jejum mmol/ L / 22.5. A função de células beta pancreáticas foi aferida utilizando-se o índice HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment of beta cell function*) através da seguinte fórmula: insulina em jejum U/ ml X 20/ glicose em jejum mmol/ L -3.5 (Matthews *et al.*, 1985).

### **6.7 Atendimento médico**

O diagnóstico de SM foi realizado por um médico, bem como o tratamento das condições associadas à SM. O tratamento médico incluiu medicação e aconselhamento, especialmente em relação a hábitos saudáveis, como exercício físico, dieta saudável e cessação do tabagismo. Quando apropriado, os medicamentos prescritos incluíram anti-hipergliceminate oral, insulina, ácido acetilsalicílico, hipolipemiantes e medicamentos anti-hipertensivos.

### **6.8 Exame de sangue**

A coleta de sangue dos participantes foi realizada entre 8:00 e 9:30h no CPC por um enfermeiro treinado. Após a coleta, a amostra de sangue foi centrifugada a 4°C e 4.000 rpm por 10 minutos (ALC PK 120 R, ALC International, Milão, Itália) e o soro foi armazenado em tubos Eppendorf (Eppendorf do Brasil, São Paulo, Brasil).

Os parâmetros sanguíneos avaliados foram hemoglobina glicada, glicose em jejum, insulina em jejum, triglicerídeos, colesterol total, colesterol HDL, proteína C-reativa ultra sensível (PCR) coletados no início e aos 3 e 6 meses.

A hemoglobina glicada foi obtida por cromatografia de alta precisão (Merck-Hitachi L-9100, Merck, Alemanha). Glicose, triglicerídeos, colesterol total, HDL-C e PCR foram medidos por métodos automatizados enzimáticos colorimétricos (ADVIA 1800, Siemens, Alemanha) de acordo com as instruções do fabricante. Glicose foi dosada utilizando o método II glicose-hexoquinase (GLUH). Colesterol total foi obtido pelo método enzimático colorimétrico (CHOL\_2) com colesterol-esterase e colesterol oxidase. Triglicerídeos foram avaliados pelo método Trinder GPO. HDL- C foi mensurado pelo HDL- Directo (HDL-D) usando os princípios de eliminação/ catalase. PCR foi avaliada com imunoturbidimetria intensificada por látex (CRP\_2). Os níveis de insulina foram medidos com eletroquimioluminiscência imunométrica (ARCHITECT, Abbot, Illinois, EUA).

### **6.9 Exame clínico periodontal**

O exame periodontal foi realizado por um examinador treinado e calibrado (BFG) com índice kappa ponderado de PS 0.93 e de PI 0.87. Cada participante foi avaliado no exame inicial, 3 e 6 meses. Seis sítios por dente em todos os dentes foram avaliados, excluindo-se os terceiros molares, utilizando uma sonda periodontal manual de 15mm (Sonda Carolina do Norte 15; Neumar, São Paulo, Brasil). Os seguintes índices foram aferidos: IPV (Índice de Placa Visível, presença de placa visível após a secagem das superfícies dentárias); ISG (Índice de Sangramento Gengival, presença de sangramento à sondagem superficial da margem gengival); Profundidade de Sondagem (PS): medida da margem gengival até o fundo do sulco/ bolsa; Perda de Inserção periodontal (PI): medida da junção cimento-esmalte até o fundo do sulco/ bolsa; Sangramento Subgengival (SS): presença de sangramento subgengival à sondagem periodontal; e a presença de Fatores Retentivos de Placa (FRP) como cálculo, restaurações e próteses defeituosas, restos radiculares e cavidades cariosas (anexo 12.6).

### **6.10 Intervenção periodontal**

O tratamento odontológico foi realizado por duas periodontistas (FM e GOS). O grupo teste recebeu tratamento periodontal não cirúrgico finalizado em até 4 semanas. O tratamento incluiu remoção de tecido cariado e selamento ou restauração de cavidades de cáries, remoção de restaurações mal adaptadas, exodontia de raízes residuais, encaminhamento para tratamento endodôntico, remoção de cálculo supragengival e raspagem e alisamento radicular subgengival sob anestesia local. Instrução, treinamento e motivação para higiene bucal foram abordados ao longo de todo tratamento. Finalizado o tratamento, os pacientes retornaram para consultas quinzenais até o mês 3 e mensais até o mês 6, onde foi realizada remoção profissional do biofilme supra e subgengival, bem como instrução de higiene bucal. Ao longo de todo o estudo, professores da área de periodontia não envolvidos no estudo avaliaram o tratamento odontológico e periodontal realizado, a fim de garantir o padrão de qualidade do ensaio clínico.

O mesmo tratamento oferecido ao grupo teste será realizado no grupo controle, imediatamente após a avaliação clínica de 6 meses. O período de 6 meses à espera de tratamento odontológico para os indivíduos do grupo controle tem suporte na literatura (Stewart *et al.*, 2001; Koromantzos *et al.*, 2011). A periodontite é uma doença crônica de curso lento, sendo que o período de 6 meses é considerado demasiadamente curto para ocorrência de progressão de periodontite no grupo controle (Kocher *et al.*, 2000). Não obstante, ficou estabelecido que caso no exame periodontal realizado em 3 meses algum indivíduo do grupo controle mostrasse progressão de perda de inserção  $\geq 2$  mm em pelo menos um sítio, este indivíduo sairia do estudo e recebe tratamento odontológico imediato. Os pacientes de ambos os grupos receberam tratamento para alívio da dor e infecções agudas sempre que necessário, independentemente do momento ou da alocação para os grupos do estudo. Um formulário para registro de eventos adversos está presente no anexo 12.7.

### **6.11 Desfecho primário**

O desfecho primário foi a mudança na concentração plasmática de hemoglobina glicada (A1c) do exame inicial para os exames de 3 e 6 meses.

## **6.12 Desfechos secundários**

Os desfechos secundários incluíram mudanças nos níveis de glicose em jejum, insulina, HDL-C, colesterol total, triglicerídeos, PCR, HOMA-IR e HOMA-beta. Além disso, avaliou-se a pressão arterial. Todos desfechos foram avaliados nos tempos inicial, 3 e 6 meses.

## **6.13 Análise estatística**

Dados sociodemográficos, antropométricos e de história médica foram apresentados sob a forma de frequência absoluta e relativa para os grupos teste e controle e comparados por meio de teste de Qui-quadrado.

Estatística descritiva para os dados periodontais, metabólicos e de pressão arterial não mostraram distribuição normal e foram apresentados sob a forma de mediana e intervalo interquartil (quartil 25 – quartil 75).

Para a comparação das mudanças periodontais e metabólicas ao longo dos 3 e 6 meses foi utilizada análise com Equações de Estimações Generalizadas (*GEE-Generalized Estimation Equations*) levando-se em consideração a interação dos fatores tempo e grupo de alocação (teste ou controle). Transformação de Box-Cox foi usada para transformar as variáveis contínuas que não apresentaram distribuição normal. A análise da interação foi realizada com a estatística de Wald e valores de p significativos ( $< 0,05$ ) foram verificados através da função de médias estimadas com comparações pareadas. O desfecho primário foi a mudança nos níveis de hemoglobina glicada durante o período de acompanhamento de 6 meses e os desfechos secundários foram glicose em jejum, insulina, triglicerídeos, colesterol total e HDL, PCR, HOMA-IR, HOMA-beta e pressão arterial.

O indivíduo foi a unidade de análise e os softwares utilizados foram SPSS (IBM SPSS Statistics 21, EUA), R (R version 3.2.3, EUA) e Rstudio (version 3.2.3, EUA).

## **6.14 Financiamento**

O presente ensaio clínico recebeu suporte financeiro de dois editais, um do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (403298/2012-1) e outro da Fundação de Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE – HCPA).

## **7. RESULTADOS**

Setenta e dois pacientes leram, entenderam e assinaram o TCLE e foram alocados para o tratamento periodontal imediato (grupo teste, n=35) ou para o tratamento periodontal tardio (grupo controle, n=37). Todos os indivíduos compareceram a todas as visitas do estudo (Figura 3).

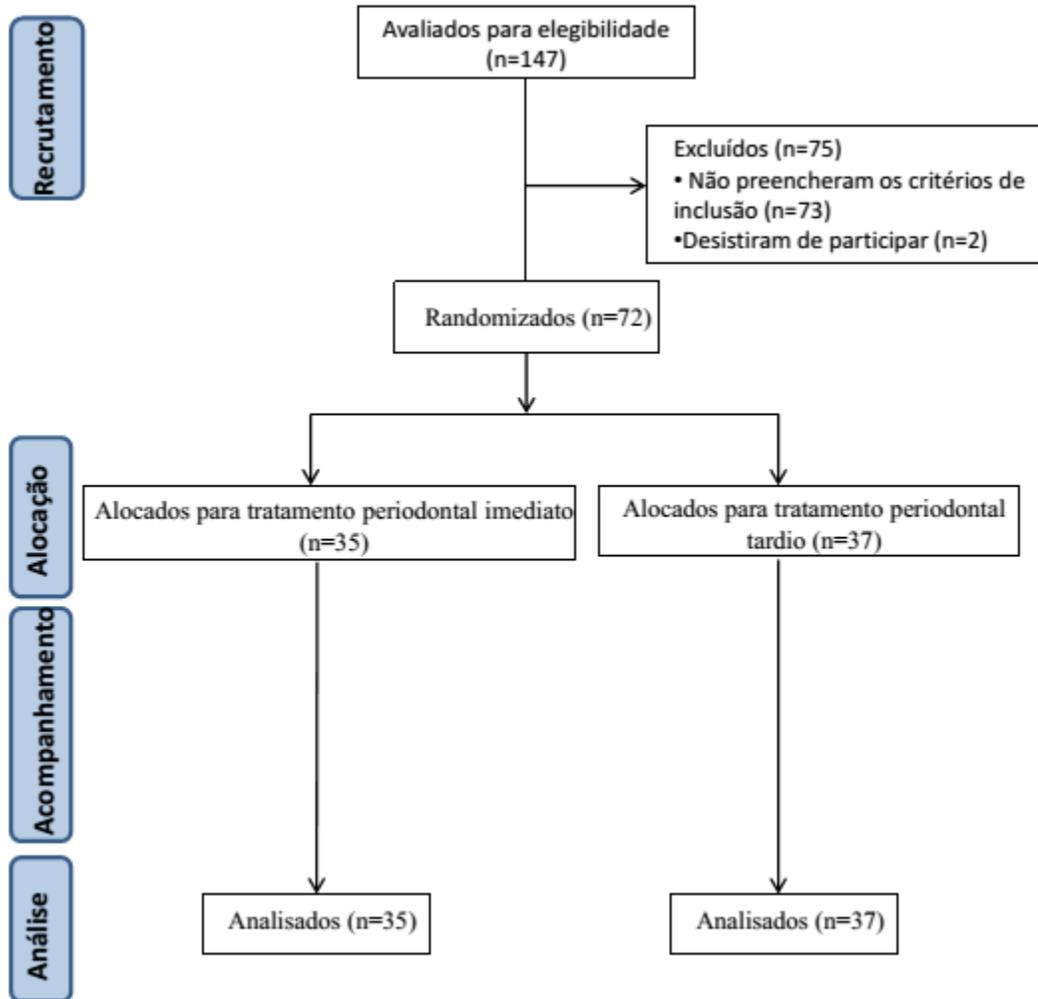


Figura 3. Fluxograma.

A tabela 1 demonstra as características dos indivíduos no exame inicial de acordo com o grupo de alocação. Idade, sexo, cor da pele, nível socioeconômico, anos de estudo, tabagismo, IMC, diabetes, hipertensão e uso de medicações foram avaliados na visita inicial. Para nível socioeconômico, foi utilizado o questionário da ABEP (2008) para categorizar a variável em classes baixa, média e alta. O hábito de fumar foi auto-reportado. O IMC foi categorizado em peso normal (até 24.9 Kg/ m<sup>2</sup>), sobrepeso (25-29.9 Kg/ m<sup>2</sup>) e obeso (acima de 30 Kg/ m<sup>2</sup>). Não houve diferenças significativas em nenhum dos parâmetros ao exame inicial.

**Tabela 1.** Características da amostra no exame inicial (continuação na próxima página).

Parâmetro n (%)	CONTROLE (n= 37)	TESTE (n=35)	valor de p
<b>Idade</b>			0,16
< 40 anos	3 (8,1)	1 (2,9)	
40-59 anos	22 (59,5)	28 (80)	
≥ 60 anos	12 (32,4)	6 (17,1)	
<b>Sexo</b>			0,23
homem	22 (59,5)	15 (42,8)	
mulher	15 (40,5)	20 (57,2)	
<b>Cor da pele</b>			0,13
branca	27 (73)	23 (65,7)	
amarela	0 (0)	2 (5,7)	
parda	1 (2,7)	4 (11,4)	
indígena	3 (8,1)	0 (0)	
preta	6 (16,2)	6 (17,1)	
<b>Nível socioeconômico categoria ABEP</b>			0,86
baixa (E + D)	2 (5,4)	3 (8,6)	
média (C2, C1 e B2)	31 (83,8)	28 (80)	
alta (B1, A2 e A1)	4 (10,8)	4 (11,4)	
<b>Anos de estudo</b>			0,49
≤ 8	19 (51,3)	18 (51,4)	
9 a 11	13 (35,1)	9 (25,7)	
≥ 12	5 (13,6)	8 (22,9)	

Parâmetro n (%)	CONTROLE (n= 37)	TESTE (n=35)	valor de p
<b>IMC</b>			0,1
<i>peso normal</i>	5 (13,5)	4 (11,8)	
<i>sobrepeso</i>	17 (45,9)	8 (23,5)	
<i>obesidade</i>	15 (40,5)	22 (64,7)	
<b>Diabetes</b>			1
<i>não</i>	22 (59,5)	21 (60)	
<i>sim</i>	15 (40,5)	14 (40)	
<b>Tempo de diagnóstico do diabetes (anos)</b>			0,82
<i>média ±desvio-padrão</i>	4,3±7,0	4,5±7,7	
<b>Uso de medicamento hipoglicemiante</b>			0,33
<i>não</i>	23 (62,2)	25 (71,4)	
<i>sim</i>	14 (37,8)	10 (28,6)	
<b>Hipertensão</b>			0,76
<i>não</i>	10 (27)	6 (17,1)	
<i>sim</i>	27 (73)	29 (82,9)	
<b>Uso de medicamento anti-hipertensivo</b>			0,41
<i>não</i>	14 (37,9)	8 (22,9)	
<i>sim</i>	23 (62,1)	27 (77,1)	
<b>Uso de estatina</b>			0,38
<i>não</i>	32 (86,5)	32 (91,4)	
<i>sim</i>	5 (13,5)	3 (8,6)	
<b>Tabagismo</b>			0,78
<i>não-fumante</i>	14 (37,8)	16 (45,7)	
<i>fumante</i>	8 (21,6)	6 (17,1)	
<i>ex-fumante</i>	15 (40,5)	13 (37,1)	

Em relação aos parâmetros periodontais (Tabela 2), houve interação estatisticamente significativa do tratamento e do tempo ( $p < 0,0001$ ). Ocorreu redução significativa de IPV e ISG aos 3 e 6 meses apenas no grupo teste. A mediana de IPV reduziu de 47,82 (24,35-59,8) para 9,52 (3,7-20,83) aos 6 meses no grupo teste. O mesmo padrão de comportamento ocorreu para ISG aos 3 e 6 meses. A redução de 17,94 (8,33-34,12) no grupo teste para 5,55 (2,77-9,09) aos 6 meses foi estatisticamente

significativa ( $p < 0,05$ ). No grupo controle não houve melhora significativa nestes parâmetros. Para FRP, aos 3 meses houve redução significativa para grupo teste e controle, mas aos 6 meses houve redução significativa apenas no grupo teste ( $p < 0,05$ ). Sangramento subgingival (SS) estava presente em torno de 73% dos sítios no exame inicial no grupo controle e 63,7% no grupo teste. Houve redução significativa no grupo teste nos exames de 3 e 6 meses ( $p < 0,0001$ ), porém sem diferença significativa no grupo controle.

Para média de PS e PI a interação foi significativa para tratamento e tempo ( $p < 0,0001$  para PS e  $p < 0,001$  para PI). No grupo teste e controle houve redução significativa de PS média do exame inicial para o exame de 3 meses ( $p = 0,013$  para grupo controle e  $p < 0,0001$  para grupo teste) e também para o exame de 6 meses ( $p = 0,03$  para grupo controle e  $p < 0,0001$  para grupo teste). Para média de PI, houve redução significativa apenas no grupo teste nos exames inicial para os exames de 3 e 6 meses ( $p < 0,0001$ ).

**Tabela 2.** Mediana e intervalo interquartil (quartil 25 – quartil 75) dos parâmetros periodontais nos exames inicial, aos 3 e 6 meses (n=72).

Parâmetros	INICIAL		3 MESES		6 MESES		P interação
	CONTROLE	TESTE	CONTROLE	TESTE	CONTROLE	TESTE	
IPV	50 (27-66,70)	47,82 (24,35-59,8)	53,33 (29,32-64,98)"	9,25 (2,66-17,85)"#	51,28 (36,11-71,11)"	9,52 (3,7-20,83)"&	<0,0001
ISG	20,66 (11,74-38,21)	17,94 (8,33-34,12)	17,33 (9,92-30,60)"	4,54 (1,28-12,5)"#	18,75 (9,25-33,42)"	5,55 (2,77-9,09)"&	<0,0001
FRP	27,45 (12,47-46,15)	16,66 (11,53-39,74)	20,83 (10,55-37,62)"#	2,94 (0-7,14)"#	25,30 (12,56-34,42)"	1,96 (0-4,16)"&	<0,0001
SS	73,07 (49,14-88,65)	63,72 (53,39-84,92)	65,62 (42,12-86,38)"	21,56 (8,82-30,39)"#	64,19 (45,13-82,77)"	20,58 (13,63-31,25)"&	<0,0001
PS média	2,64 (2,42-3,49)	2,63 (2,49-3,25)	2,56 (2,32-3,29)"#	2,18 (2,05-2,39)"#	2,53 (2,29-3,15)"&	2,21 (2,05-2,29)"&	<0,0001
PI média	3,96 (2,97-5,27)	3,60 (2,57-5,16)	3,76 (2,67-4,98)"	2,82 (2,16-4,68)"#	3,72 (2,67-5,11)"	3,11 (2,10-4,31)"&	<0,001

IPV (Índice de Placa Visível); ISG (Índice de Sangramento Gengival); FRP (Fatores Retentivos de Placa); SS (Sangramento Subgengival); PS (Profundidade de Sondagem) e PI (Perda de Inserção). P da interação: estatística GEE (Equações de Estimções Generalizadas)

“ p<0,05: comparação inter-grupo

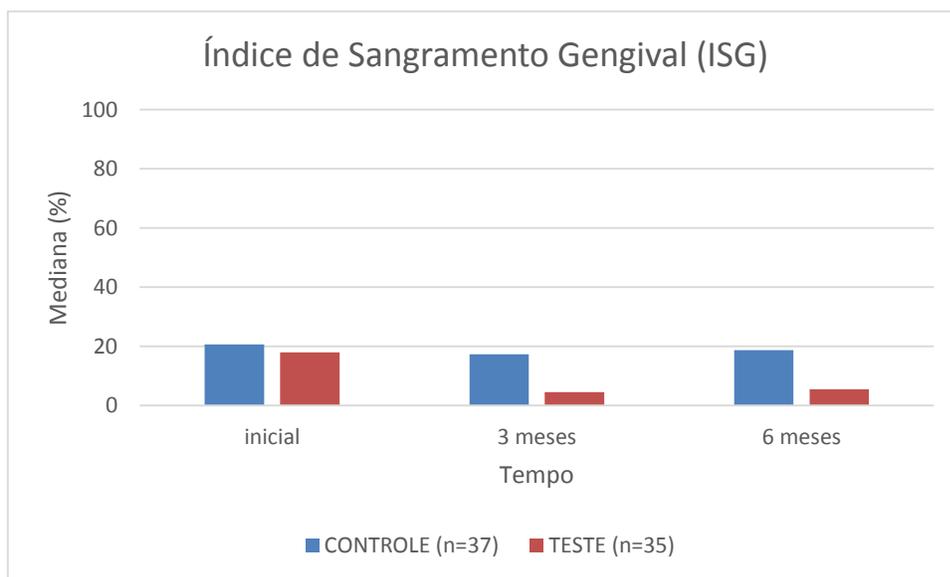
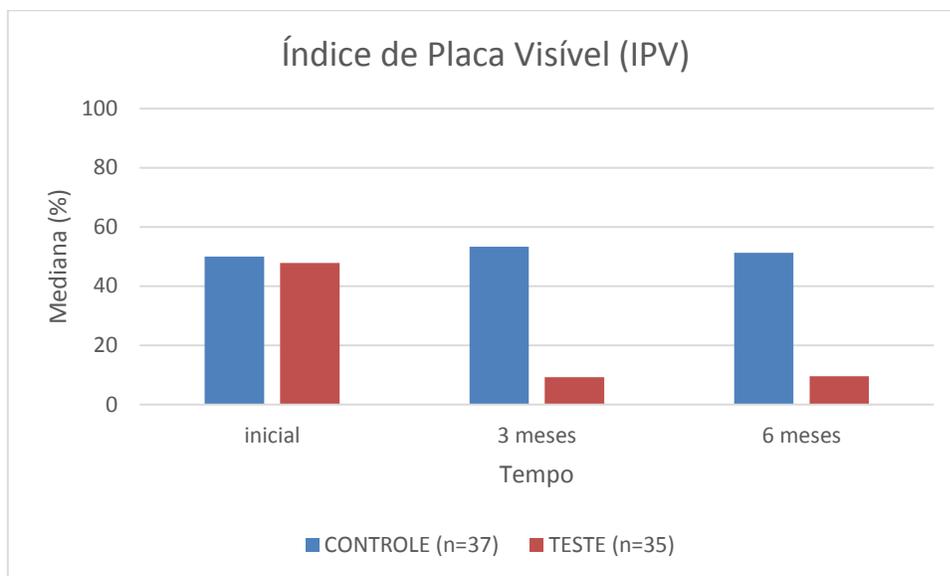
# Grupo Controle: p<0,05, comparação intra-grupo do exame inicial para o de 3 meses

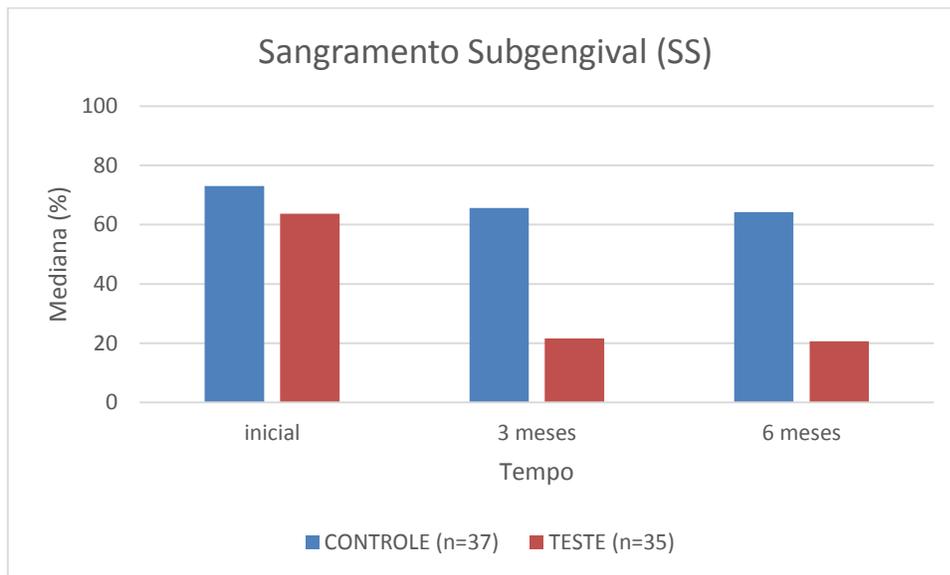
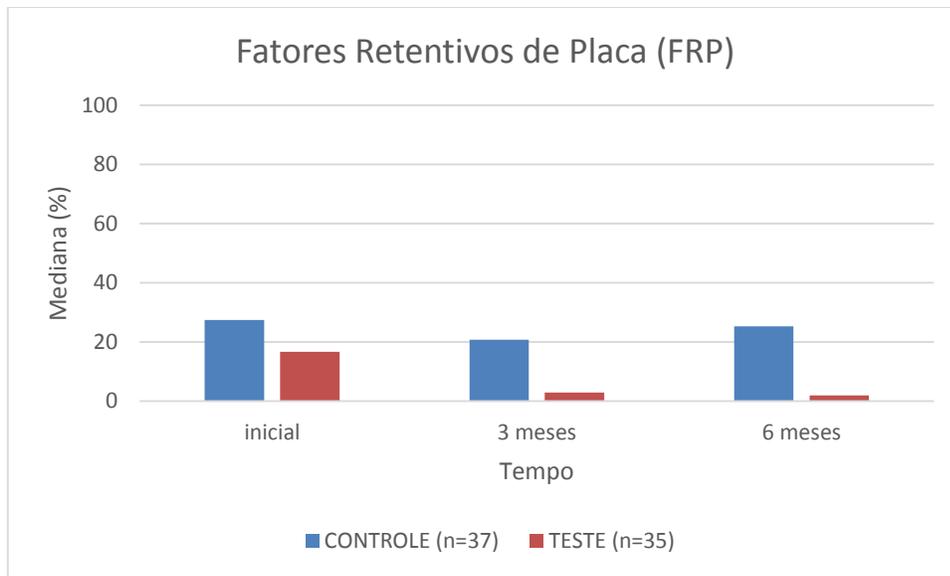
# Grupo Teste: p<0,0001, comparação intra-grupo do exame inicial para o de 3 meses

& Grupo Controle: p<0,05, comparação intra-grupo do exame inicial para o de 6 meses

& Grupo Teste: p<0,0001, comparação intra-grupo do exame inicial para o de 6 meses

Os gráficos da redução de IPV, ISG, FRP e SS comparando-se os grupos teste e controle encontram-se na Figura 4.





**Figura 4.** Mediana da porcentagem de IPV, ISG, FRP e SS nos grupos teste e controle nos exames inicial, 3 e 6 meses.

A média de frequência inicial de PS de até 3mm foi de  $72,89 \pm 23,62$  (média  $\pm$  desvio-padrão) no grupo controle e  $74,18 \pm 20,45$  no grupo teste. Aos 6 meses, houve um aumento na média de frequência de PS até 3mm no grupo teste ( $93,90 \pm 8,50$ ) e  $78,09 \pm 21,25$  no grupo controle. A média de frequência de PS de 4-6mm era no exame inicial de  $22,75 \pm 18,41$  no grupo controle e  $22,46 \pm 15,70$  no grupo teste. Após 6 meses, houve uma redução nesta média de frequência em ambos os grupos, porém mais

acentuada no grupo teste ( $5,82 \pm 7,96$  versus  $18,08 \pm 15,19$  no grupo controle). A média de frequência de PS acima de 7mm passou de  $3,35 \pm 6,26$  para  $0,26 \pm 0,73$  no grupo teste e  $4,34 \pm 7,85$  para  $3,82 \pm 8,01$  no grupo controle, aos 6 meses.

Em relação à média de frequência de PI, na categoria de  $\geq 5\text{mm}$ , houve uma redução nos grupos teste e controle, de  $32,94 \pm 25,99$  para  $24,66 \pm 23,43$  e  $36,51 \pm 27,69$  para  $31,71 \pm 25,66$  aos 6 meses, respectivamente.

Não houve diferença significativa na interação tempo e tratamento em relação aos parâmetros metabólicos entre os grupos teste e controle (Tabela 3).

Na comparação intra-grupo, houve uma redução na concentração de insulina do exame inicial para o de 3 ( $14,40$  para  $11,50$ ,  $p < 0,05$ ) e 6 meses ( $14,40$  para  $11,40$ ,  $p < 0,05$ ) no grupo controle. Da mesma forma, ocorreu uma diminuição no índice HOMA-IR no exame de 3 meses ( $4,40$  para  $3,15$ ,  $p < 0,05$ ) e no de 6 meses ( $4,40$  para  $3,22$ ,  $p < 0,05$ ) no grupo controle. Um aumento no colesterol HDL foi significativo no grupo controle do exame inicial para o exame de 3 meses ( $39$  para  $42$ ,  $p < 0,05$ ) e no exame de 6 meses ( $39$  para  $41,5$ ,  $p < 0,05$ ).

**Tabela 3.** Mediana e intervalo interquartil (quartil 25 – quartil 75) dos parâmetros metabólicos e pressão arterial nos exames inicial, aos 3 e 6 meses (n=72).

Parâmetros	INICIAL		3 MESES		6 MESES		P interação
	CONTROLE	TESTE	CONTROLE	TESTE	CONTROLE	TESTE	
<b>Glicose</b>	102 (92-175)	106 (91-149)	102 (90,5-156,5)	102,5 (89,75-110,25)	103 (93-141)	105 (91,25-116,75)	NS
<b>Hemoglobina glicada</b>	5,90 (5,50-8,25)	6,1 (5,6-8,2)	5,80 (5,40-7,75)	5,85 (5,47-7,32)	5,8 (5,5-7,25)	6,05 (5,5-6,85)	NS
<b>Insulina</b>	14,40 (10,45-21,14)	14,74 (8,04-20,28)	11,50 (8,1-16,35)#	14,25 (9,09-19,89)	11,4 (7,55-16,55)&	12,6 (8-20,47)	NS
<b>Colesterol total</b>	198 (159-232)	187 (161-223)	195,5 (150,75-231,25)	190 (154,5-217,5)	194 (168-227,5)	191 (163,75-216,25)	NS
<b>HDL</b>	39 (34-46)	40 (35-45)	42 (37-49)#	40 (34,5-46,25)	41,5 (36,25-49)&	41,5 (34-46,25)	NS
<b>Triglicerídeos</b>	173 (123-213)	151 (110-219)	143 (100-209)	154,5 (107,25-224,5)	173 (113,5-282)	169 (106-216,5)	NS
<b>PCR</b>	3,41 (0,87-6,55)	3,98 (2,09-9,18)	2 (0,78-6,24)	4,11 (1,27-5,52)	3,30 (1,36-5,67)	3,54 (1,51-6,18)	NS
<b>HOMA-IR</b>	4,40 (2,34-7,26)	4,31(1,90-6,20)	3,15 (2,09-5,40)#	3,56 (2,48-6,02)	3,22 (2,12-4,78)&	3,62 (2,05-4,86)	NS
<b>HOMA-beta</b>	85,88 (53,04-182,56)	129,28 (68,73-213,09)	80,19 (46,60-159,66)	144,52 (93,70-218,32)	77,74 (50,36-154,59)	114,14 (60,75-181,22)	NS
<b>Pressão arterial</b>							
sistólica	137 (127-143)	139 (127-145)	140 (125,5-145,5)	137 (126-152)	136 (123,5-150)	137 (123-148)	NS
diastólica	80 (72-91,5)	80 (75-90)	81 (73-90)	81 (71-88)	80 (73,5-90)	80 (72-90)	NS

Glicose (mg/ dL), Hemoglobina glicada (%), Insulina ( $\mu$ UI/ mL), Colesterol total (mg/ dL), Colesterol HDL (mg/ dL), Triglicerídeos (mg/ dL), Proteína C reativa- PCR (mg/ L) e Pressão arterial (mmHg).

P da interação: estatística GEE (Equações de Estimações Generalizadas)

# p <0,05: comparação intra-grupo do exame inicial para o exame de 3 meses

& p <0,05: comparação intra-grupo do exame inicial para o exame de 6 meses

NS: não-significativa

Uma análise de sub-grupo foi realizada com os indivíduos no percentil 75 de hemoglobina glicada ( $A1c \geq 8,2$ ) ao exame inicial. Esta análise contou com 19 indivíduos (10 do grupo controle e 9 do grupo teste) e demonstrou que não houve interação estatisticamente significativa nos fatores tempo e tratamento também neste sub-grupo. Em uma comparação intra-grupo, foi verificado que houve uma redução de hemoglobina glicada de 9,65 para 8,1 ( $p < 0,05$ ) do exame de 3 para 6 meses apenas no grupo teste. Da mesma forma que a análise completa (Tabela 3), houve uma redução intra-grupo no grupo controle de insulina e HOMA-IR, e aumento no HDL (Tabela 4).

**Tabela 4.** Mediana e intervalo interquartil (quartil 25 – quartil 75) dos parâmetros metabólicos e pressão arterial nos exames inicial, aos 3 e 6 meses para quartil 75 de hemoglobina glicada (n= 19).

Parâmetros	INICIAL		3 MESES		6 MESES		P interação
	CONTROLE	TESTE	CONTROLE	TESTE	CONTROLE	TESTE	
<b>Glicose</b>	208,50 (177-237,75)	163 (139-289)	182,5 (130,5-229,75)	110,5 (100,5-255)	176,5 (141-234,5)	141,5 (105,5-178)	NS
<b>Hemoglobina glicada</b>	10,2 (8,90-11,62)	10,60 (8,35-13,00)	9,0 (7,65-10,72)	9,65 (6,77-10,42)	8,9 (7,20-11,50)	8,1 (6,85-10,07)*	NS
<b>Insulina</b>	16,07 (14,27-22,61)	13,23 (6,77-16,44)	12,7 (9,37-16,47)#	16,43 (6,35-21,95)	13 (9,3-19,92)&	11,4 (8,47-22,35)	NS
<b>Colesterol total</b>	190 (161-221,25)	186 (137,5-233,5)	187 (140,5-213)	179,5 (147-200,5)	200 (165,25-222,25)	175,5 (134,75-205,25)	NS
<b>HDL</b>	38,5 (35,25-42,5)	42 (33,5-44)	42,5 (36,75-55,25)#	42 (37,75-45,75)	42 (34-54)&	44 (29,75-46,75)	NS
<b>Triglicerídeos</b>	193 (119-245,75)	151 (95,50-240,5)	134,5 (97,25-223,5)	140 (98,25-244,75)	172,5 (112,25-337,5)	152 (77-190,5)	NS
<b>PCR</b>	5,69 (0,85-9,27)	4,94 (2,45-14,57)	4,26 (1,76-7,52)	5,07 (1,89-5,83)	4,25 (2,14-7,2)	4,04 (1,62-6,98)	NS
<b>HOMA-IR</b>	9,41 (7,06-10,8)	6,1 (3,9-6,33)	5,4 (3,68-7,50)#	5,42 (3,13-8,57)	5,75 (3,69-8,39)&	3,75 (3,14-7)	NS
<b>HOMA-beta</b>	50,5 (30,55-66,89)	45,83 (15,97-65,8)	42,22 (27,65-68,22)	102,16 (23,10-169,21)	45,58 (31,28-59,83)	52,91 (33,44-100,97)	NS
<b>Pressão arterial</b>							
sistólica	138,5 (133-154,5)	145 (126-164)	136,5 (121,75-148,25)	154 (124,5-162,5)	141,5 (120-176,5)	146 (132,5-159)	NS
diastólica	81 (77,75-99,25)	77 (72-81,5)	78,5 (72,25-90)	81 (71-82)	80 (73,25-98)	76 (70-81)	NS

Glicose (mg/ dL), Hemoglobina glicada (%), Insulina ( $\mu$ UI/ mL), Colesterol total (mg/ dL), Colesterol HDL (mg/ dL), Triglicerídeos (mg/ dL), Proteína C reativa- PCR (mg/ L) e Pressão arterial (mmHg).

\*  $p < 0,05$ : comparação intra-grupo do exame de 3 meses para o de 6 meses

#  $p < 0,05$ : comparação intra-grupo do exame inicial para o de 3 meses

&  $p < 0,05$ : comparação intra-grupo do exame inicial para o de 6 meses

Uma análise com os pacientes no quartil mais alto de sangramento subgengival foi feita (acima de 86,88% de sangramento subgengival). Este sub-grupo contou com 18 indivíduos (9 do grupo teste e 9 do grupo controle) e não houve interação significativa entre tempo e tratamento. Ao se avaliar o comportamento intra-grupo, nota-se uma redução de hemoglobina glicada significativa no grupo teste do exame de 3 para 6 meses ( $p < 0,05$ ). A mesma tendência de redução de insulina e de HOMA-IR, e aumento no HDL no grupo controle foi encontrada. Acrescenta-se nesta análise o aumento de PCR no grupo controle do exame inicial para o de 3 meses e após sua redução para o exame de 6 meses (Tabela 5).

**Tabela 5.** Mediana e intervalo interquartil (quartil 25 – quartil 75) dos parâmetros metabólicos e pressão arterial nos exames inicial, aos 3 e 6 meses para quartil 75 de sangramento subgengival (n=18).

Parâmetros	INICIAL		3 MESES		6 MESES		P interação
	CONTROLE	TESTE	CONTROLE	TESTE	CONTROLE	TESTE	
<b>Glicose</b>	202 (107,5-225)	161 (99-247,5)	158 (105-205,5)	108 (99,25-241,25)	142 (115-196)	123 (106-178)	NS
<b>Hemoglobina glicada</b>	9,7 (5,8-11)	8,5 (6,2-11,7)	8,5 (5,95-10,6)	6,95 (6,02-9,87)	7,2 (5,9-10,3)	6,45 (5,95-9,67)*	NS
<b>Insulina</b>	14,4 (12,36-20,41)	13,76 (7,46-15,3)	11,5 (8,7-14,7)#	12,25 (8,43-16,71)	11,8 (8,6-15,2)&	10,05 (7,77-20,4)	NS
<b>Colesterol total</b>	191 (159-229,5)	161 (149-215,5)	190,5 (186-242,5)	179,5 (156-196,75)	197 (171,5-255,5)	170,5 (136,5-195,75)	NS
<b>HDL</b>	33 (30,5-44)	40 (32,5-42,5)	44 (36,5-52,5)#	43 (34,75-45)	43 (36-51)&	42,5 (30-45,5)	NS
<b>Triglicerídeos</b>	137 (97,5-224)	150 (90-227,5)	108 (87,5-218,5)	142,5 (108,25-267,75)	161 (101,5-231,5)	147,5 (94,25-171,25)	NS
<b>PCR</b>	6,66 (4,96-7,81)	3,94 (0,86-12,53)	6,68 (4,73-15,12)#	4,16 (1,47-6,66)	4,69 (3,43-11,47)*	2,74 (1,34-7,58)	NS
<b>HOMA-IR</b>	7,39 (3,52-9,77)	4,97 (3,22-6,07)	3,85 (2,93-5,72)#	3,41 (2,82-5,55)	4,13 (3,55-5,75)&	3,38 (2,47-6,72)	NS
<b>HOMA-beta</b>	48,07 (33,5-103,18)	53,15 (26,91-130,7)	44,7 (26,41-97,7)	100,22 (24,94-166,91)	51,05 (31,52-86,36)	52,7 (33,44-97,15)	NS
<b>Pressão arterial</b>							
sistólica	137 (125,5-149)	142 (133,5-152,5)	140 (118,5-153)	131 (124-161,5)	136 (120-183)	125 (120-152)	NS
diastólica	82 (78,5-99,5)	78 (75,5-86)	90 (76,5-90)	81 (76-84)	84 (73-103)	76 (71-86)	NS

Glicose (mg/ dL), Hemoglobina glicada (%), Insulina ( $\mu$ UI/ mL), Colesterol total (mg/ dL), Colesterol HDL (mg/ dL), Triglicerídeos (mg/ dL), Proteína C reativa- PCR (mg/ L) e Pressão arterial (mmHg).

\*  $p < 0,05$ : comparação intra-grupo do exame de 3 meses para o de 6 meses

&  $p < 0,05$ : comparação intra-grupo do exame inicial para o de 6 meses

#  $p < 0,05$ : comparação intra-grupo do exame inicial para o de 3 meses

## 8. DISCUSSÃO

Esta tese apresenta a análise parcial de um ensaio clínico randomizado. Setenta e dois indivíduos com periodontite moderada/ grave e diagnóstico de síndrome metabólica foram randomizados para grupo teste (n=35) ou grupo controle (n=37).

A presença de periodontite para inclusão no estudo foi definida pelo critério de Eke e colaboradores (Eke, Page, *et al.*, 2012). Apesar de outros critérios de classificação existirem, a amostra continha pacientes com condição periodontal grave, verificada por uma frequência de PS de 4-6mm em torno de 22% dos sítios no exame inicial de indivíduos do grupo controle e do grupo teste, além de uma frequência de PI de 3-4mm em aproximadamente 33% dos sítios de ambos os grupos e sangramento subgengival acima de 60%.

Para se avaliar o efeito do tratamento periodontal nos parâmetros metabólicos sistêmicos, a premissa básica é de que o tratamento seja realizado de forma eficaz. Indivíduos do grupo teste receberam tratamento periodontal imediato, após o exame inicial, que consistiu de raspagem, alisamento e polimento coronário, instrução de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular e consultas de manutenção periodontal. O grupo controle não recebeu nenhum dos procedimentos acima descritos.

No presente estudo, pode-se verificar que o tratamento periodontal foi resolutivo. Houve diferença significativa nos parâmetros periodontais de IPV, ISG, SS, média de PS e de PI entre os grupos teste e controle, com maior redução no grupo teste (valor de  $p$  da interação  $<0,0001$ ). As reduções de marcadores inflamatórios supragengivais foram de 80% para IPV e 69% no ISG aos 6 meses no grupo teste. A redução na média de PS e PI foi similar à reportada na literatura quando indivíduos com periodontite porém sistemicamente saudáveis foram tratados pelo mesmo protocolo de tratamento (Gomes *et al.*, 2007; Gomes *et al.*, 2014).

Pode-se verificar que indivíduos com síndrome metabólica responderam de forma positiva ao tratamento periodontal. Essa observação se deu com um grupo de pacientes

onde 40% eram portadores de diabetes tipo 2. Esses resultados estão de acordo com os observados por Christgau e colaboradores (1998) que encontraram reduções similares nos descritores inflamatórios periodontais em pacientes com diabetes tipo 2 (A1c entre 4,4% e 10,6%) comparados a pacientes saudáveis, ambos com periodontite moderada ou grave (Christgau *et al.*, 1998). A redução de sangramento subgengival no nosso estudo foi de 68% no grupo teste e mostrou-se superior à encontrada na literatura, onde reporta-se uma redução média de aproximadamente 40% em pacientes diabéticos e 45% (Christgau *et al.*, 1998) em não-diabéticos. López e colaboradores (2012) após o tratamento periodontal não-cirúrgico associado ao uso de amoxicilina e metronidazol em pacientes com síndrome metabólica, observaram uma redução de apenas 37,5% na presença de placa e de 56% no sangramento subgengival em 12 meses de acompanhamento (López *et al.*, 2012). Resultados mais efetivos foram relatados por Torumtay e colaboradores (2015) após tratamento periodontal em pacientes com síndrome metabólica. Os autores relatam uma média de redução de 74% no sangramento subgengival após 6 meses (Torumtay *et al.*, 2015).

Uma redução na média de PS foi obtida em ambos os grupos, porém quando avalia-se a frequência de sítios com profundidades de sondagem maior que 4mm nota-se uma redução maior no grupo teste. Aos 3 e 6 meses, existiam menos de 0,5% dos sítios com  $PS \geq 7\text{mm}$  em indivíduos do grupo teste. As possíveis explicações para melhora no grupo controle na média de PS podem ser devido à diminuição do ISG, SS e FRP advindos de um “efeito Hawthorne” decorrente tanto da participação do indivíduo nos exames odontológicos quanto do atendimento médico provido na pesquisa. Existe ainda a possibilidade de os pacientes do grupo controle terem procurado algum atendimento odontológico fora da pesquisa. Não se pode descartar que a melhora no padrão inflamatório sistêmico associada com o tratamento médico recebido pelos pacientes no estudo possa ter contribuído para as alterações observadas na PS também encontrada no grupo controle (Reddy, Geurs e Gunsolley, 2003)

Apesar das reduções significativas nos parâmetros periodontais, as alterações observadas no estudo para os parâmetros metabólicos, inclusive níveis de hemoglobina glicada (A1c) e pressão arterial, não alcançaram significância estatística.

Em parte essa observação pode estar relacionada pelo tamanho da amostra incluída. Esta tese é uma análise parcial de 72 indivíduos e o cálculo amostral para o desfecho primário de mudança nos níveis de A1c resultou em um número de 158. Além disso deve-se considerar que a ausência de redução pode ser explicada pelos baixos valores da mediana de A1c no exame inicial (5,90 no grupo controle e 6,1 no grupo teste). Nesta perspectiva, realizou-se uma análise de sub-grupo com os indivíduos com maior potencial de redução de A1c (Flory *et al.*, 2014; Raman *et al.*, 2014; Merchant *et al.*, 2015). Os resultados mostraram uma tendência no grupo teste de redução de A1c nas análises dos quartis 75º de A1c e 75º de sangramento subgengival. Esta análise foi realizada pois sabe-se que quanto mais alta a A1c, maior a probabilidade de redução (regressão à média). Além disso, nos pacientes com maior inflamação periodontal (através de maior sangramento subgengival) também se espera que haja uma maior redução de inflamação local e consequente inflamação sistêmica, com redução de A1c mais acentuada. Apenas na análise destes grupos foi possível notar uma redução de A1c no grupo teste, fato este não ocorrido no grupo controle. Na análise dos pacientes no percentil 75º de A1c, a diferença neste percentual do exame 3 para 6 meses foi de 1,55% e nos pacientes do percentil 75º de sangramento subgengival, a redução foi de 0,5%. O que se espera é o efeito adicional do tratamento periodontal na redução da A1c frente ao tratamento medicamentoso que ambos os grupos receberam durante o estudo. Existe apenas um estudo que avaliou o efeito do tratamento periodontal na mudança de A1c em pacientes com síndrome metabólica (Torumtay *et al.*, 2015). Os resultados mostraram que a A1c reduziu de  $6,86 \pm 1,67$  para  $6,44 \pm 1,4$  aos 3 meses, de forma significativa ( $p=0,014$ ). Porém, deve-se observar que diferentemente do presente estudo, os autores compararam um grupo com SM e periodontite e o outro apenas com periodontite.

Pode-se ainda considerar os resultados do presente estudo em relação a estudos clínicos que avaliaram a redução de A1c decorrente do tratamento periodontal em pacientes diabéticos tipo 2. Os estudos apresentam resultados diversos como o tipo de tratamento periodontal realizado (não-cirúrgico com e sem o uso de antibiótico), as variações nos níveis de A1c encontradas pós tratamento periodontal e em que momento do tempo estas possíveis diferenças ocorrem. As revisões sistemáticas da literatura mostram resultados a favor do tratamento periodontal com redução significativa de 0,4% aos 3 meses (Teeuw, Gerdes e Loos, 2010; Liew *et al.*, 2013), 0,29% aos 3-4 meses (Simpson *et al.*, 2015) e sem diferenças significativas (Wang *et al.*, 2014). É interessante observar que ainda que seja pequena a redução relatada, ela equivale ao efeito de adicionar um segundo medicamento anti-hipergliceminate no esquema terapêutico de pacientes diabéticos, o que seria de relevância clínica para o paciente (Mishriky, Cummings e Tanenberg, 2015). No presente estudo reduções nessas proporções também foram observadas.

Não houve um efeito estatisticamente significativo do tratamento periodontal nos parâmetros metabólicos de glicose em jejum, insulina, colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos, PCR, índices HOMA-IR e HOMA-beta e pressão arterial nos 3 e 6 meses do estudo. Verificou-se uma redução intra-grupo no grupo controle nos parâmetros de insulina e HOMA-IR, e aumento no HDL que se manteve nas análises dos grupos de percentil 75<sup>o</sup> de A1c e percentil 75<sup>o</sup> de sangramento subgengival. Na análise do quartil 75<sup>o</sup> de sangramento subgengival, no grupo controle houve um significativo aumento inicial de PCR aos 3 meses e uma redução significativa do exame de 3 meses para o de 6 meses. Acharya e colaboradores (2010) encontraram uma melhora significativa na PCR, no colesterol HDL e nos triglicerídeos em 16 pacientes com SM que receberam tratamento periodontal (Acharya *et al.*, 2010). López e colaboradores (2012) não encontraram diferenças em nenhum destes parâmetros relacionados ao tratamento periodontal com o uso de antibiótico (López *et al.*, 2012). Torumtay e colaboradores (2015) encontraram melhoras significativas aos 3 e 6 meses após a terapia periodontal em pacientes com síndrome metabólica nos níveis de PCR, triglicerídeos e A1c comparados ao grupo com periodontite porém sem SM (Torumtay *et al.*, 2015). Estudos

clínicos com pacientes sem síndrome metabólica e que receberam tratamento periodontal mostram resultados discrepantes em relação à melhora nos parâmetros de triglicerídeos, colesterol total e HDL (D'aiuto *et al.*, 2005; Chen *et al.*, 2012; Moeintaghavi *et al.*, 2012; Flores *et al.*, 2014), PCR (Ide *et al.*, 2003; D'aiuto *et al.*, 2006), HOMA-IR e HOMA-beta (Sun *et al.*, 2011; Altay, Gürgan e Ağbaht, 2013), e pressão arterial (D'aiuto *et al.*, 2006; Rivas-Tumanyan *et al.*, 2013; Vidal *et al.*, 2013). Uma revisão sistemática com metanálise (Teeuw *et al.*, 2014) mostrou que o tratamento periodontal melhora o perfil lipídico de indivíduos com comorbidades metabólicas, em contraste com a revisão sistemática de D'Aiuto (2013) que não encontrou tais diferenças significativas no perfil lipídico e na pressão arterial (D'aiuto, Orlandi e Gunsolley, 2013).

Uma das possíveis explicações pela melhora dos parâmetros metabólicos intra-grupo controle pode ser a menor porcentagem de obesos comparada à porcentagem no grupo teste. Os indivíduos do grupo teste eram 64,7% obesos comparados aos 40,5% obesos do grupo controle. Apesar desta diferença não ter sido significativa (Tabela 1), sabe-se que o tecido adiposo é uma fonte importante de citocinas inflamatórias que aumentam a inflamação sistêmica. A obesidade pronunciada no grupo teste pode ser um fator que se sobrepõe a pequena elevação inflamatória exacerbada pela periodontite (Offenbacher *et al.*, 2009). A obesidade poderia anular um efeito significativo do tratamento periodontal em nível sistêmico, apesar dos desfechos periodontais melhorarem de forma similar em obesos e não obesos (Akram *et al.*, 2016). Por outro lado, Altay e colaboradores (2013) realizaram um ensaio clínico com pacientes com periodontite e encontraram redução de HOMA-IR apenas no grupo de obesos de forma significativa (Altay, Gürgan e Ağbaht, 2013). Teeuw (2014) e colaboradores em sua metanálise encontraram que a PCR não reduziu de forma significativa nos indivíduos com sobrepeso comparados aos indivíduos de peso normal com o tratamento periodontal (Teeuw *et al.*, 2014). Cabe ressaltar que ambos os grupos teste e controle do nosso estudo receberam tratamento medicamentoso para hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia ao início do estudo e foram acompanhados aos 3 e 6 meses.

A amostra continha indivíduos bastante heterogêneos, dos quais muitos deles não sabiam da existência de comorbidades metabólicas e começaram a receber tratamento médico durante a pesquisa. Indivíduos que já utilizavam medicamentos há mais tempo podem não ter tido, ou ter tido uma melhora menor, nos parâmetros metabólicos comparados aos indivíduos com início do tratamento medicamentoso no estudo, onde espera-se uma redução maior. Além disso, o diagnóstico de síndrome metabólica utilizado pelo critério do IDF-2009 (Alberti *et al.*, 2009) tem como pré-requisito a descompensação do componente ou estar utilizando medicamento no momento do diagnóstico. Isto significa que muitos indivíduos possam estar com os parâmetros de glicose, triglicerídeos, colesterol HDL e pressão arterial controlados já no início do estudo (porém sob uso de medicação para serem diagnosticados com síndrome metabólica) e nestes indivíduos possa ser mais difícil melhorar estes parâmetros pois de fato já estão sob controle medicamentoso. Já nos indivíduos que começaram o tratamento medicamentoso no início do estudo, o impacto do medicamento na redução dos parâmetros pode ser maior.

## **9. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados apresentados na presente tese devem ser considerados com a devida precaução. São resultados de uma análise parcial de um ensaio clínico randomizado com o número final de pacientes igual a 158. Para a presente análise foram avaliados 72 indivíduos com diagnóstico clínico de periodontite moderada/ severa (Eke, Thornton-Evans, *et al.*, 2012) e síndrome metabólica (IDF 2009) (Alberti *et al.*, 2009). Diversos critérios de diagnóstico de síndrome metabólica (SM) existem, e o critério da Federação Internacional do Diabetes (2009) parece ser mais sensível em identificar a SM quando comparado ao critério do NCEP-ATP III (2002) (do inglês *The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) (Mancia *et al.*, 2010).

A avaliação do impacto de um tratamento em desfechos sistêmicos pressupõe que o tratamento tenha sido eficaz em reduzir inflamação local. O presente estudo

demonstrou que o tratamento periodontal realizado foi eficaz em reduzir descritores inflamatórios supra e subgingivais. A porcentagem de redução de sangramento supra e subgingival foi adequada e se mostrou similar à encontrada em um estudo com pacientes periodontais com SM (Torumtay *et al.*, 2015).

Um grupo controle sem receber tratamento periodontal nem qualquer orientação de higiene bucal foi necessário para se avaliar o real impacto do tratamento periodontal. A espera de 6 meses para realização do tratamento periodontal tem respaldo na literatura (Stewart *et al.*, 2001; Koromantzios *et al.*, 2011). Os pacientes foram devidamente informados da possibilidade da alocação e caso houvesse progressão de periodontite com  $PI \geq 2$ mm no exame de 3 meses, o indivíduo era excluído da pesquisa e recebia tratamento periodontal imediato.

Todos os indivíduos do estudo receberam consultas médicas, realizaram exames sanguíneos, medidas antropométricas e de pressão arterial no início do estudo, aos 3 e 6 meses. O tratamento médico consistiu de orientação de mudança de estilo de vida e dieta, e cessação do hábito de fumar. Além disso, foram receitados medicamentos hipoglicemiantes, anti-hipertensivos e hipolipemiantes quando necessário. O protocolo de atendimento médico se manteve constante durante toda a pesquisa. Não houve intervenção nutricional nem em hábitos de exercícios físicos. O tratamento médico oferecido visou nivelar os pacientes quanto às condições metabolicamente alteradas da SM e avaliar o efeito adicional do tratamento periodontal na redução inflamatória sistêmica.

A mais aceita e unificada hipótese para descrever a patofisiologia da síndrome metabólica é a resistência à insulina (Eckel, Grundy e Zimmet, 2005). A escolha do desfecho primário ser mudança nos níveis de hemoglobina glicada (A1c) foi decorrente do fato de a literatura periodontal ser mais consolidada na alteração deste parâmetro via tratamento periodontal em pacientes diabéticos (Teeuw, Gerdes e Loos, 2010; Koromantzios e Madianos, 2014; Muthu *et al.*, 2015; Simpson *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2015). Existem poucos estudos avaliando o efeito da terapia periodontal na resistência à insulina (utilizando o índice HOMA-IR) (Sun *et al.*, 2011; Altay, Gürkan e Ağbaht, 2013).

Desta forma, utilizou-se um desfecho primário mais consagrado na literatura, a A1c, devido à escassez de ensaios clínicos avaliando mudanças na resistência à insulina. O único trabalho que estudou o efeito do tratamento periodontal nos desfechos sistêmicos de pacientes com síndrome metabólica não avaliou A1c (López *et al.*, 2012). Os outros dois trabalhos presentes (Acharya *et al.*, 2010; Torumtay *et al.*, 2015) avaliaram o efeito do tratamento periodontal em um grupo com síndrome metabólica e outro grupo controle com pacientes sistemicamente saudáveis, diferindo da presente análise.

A análise dos 72 indivíduos desta tese mostrou resultados positivos do tratamento periodontal em pacientes com síndrome metabólica. Houve grandes reduções de placa, sangramento supra e subgengival de forma significativa no grupo teste ( $p < 0,0001$ ). Foi demonstrado que o tratamento periodontal realizado foi capaz de atingir padrões aceitáveis de saúde periodontal após 6 meses de acompanhamento.

A despeito da eficácia do tratamento periodontal na redução de inflamação local, não pode-se verificar uma diferença na redução de inflamação sistêmica, através da análise dos parâmetros metabólicos e de pressão arterial. A A1c é um parâmetro de controle glicêmico mais confiável comparado à glicose em jejum pois reflete as médias ponderadas das glicemias diárias durante os últimos 2-3 meses, logo não é afetada pelas flutuações da medição da glicose no dia do exame. Os estudos de patofisiologia reportam que a redução da inflamação periodontal e consequente redução de inflamação sistêmica teria como consequência a redução da resistência à insulina. Sabe-se que em condições de resistência à insulina, ocorre uma piora no metabolismo de glicose e lipídios, que estão diretamente relacionados a uma hiperglicemia crônica e aumento da A1c (Nishimura *et al.*, 2003; Genco *et al.*, 2005; Gurav, 2014). A redução de A1c tem sido reportada na grande maioria em pacientes diabéticos tipo 2, porém existem evidências de que o tratamento periodontal é eficaz na redução de A1c em pré-diabéticos (Javed *et al.*, 2014) e também em pacientes sem diabetes (Perayil *et al.*, 2014).

Nesta tese, foi possível verificar que os indivíduos com maior A1c e com maior porcentagem de sítios com sangramento subgengival apresentam uma tendência à redução de A1c do exame de 3 para o exame de 6 meses na análise intra-grupo teste.

Na mesma análise intra-grupo, mas no grupo controle, houve redução de insulina e HOMA-IR e, aumento do HDL, aos 3 e 6 meses. Esta análise de quartis superiores de sangramento subgengival e A1c mostra um provável padrão de comportamento da amostra que será definitivamente avaliado com a amostra completa e com o poder da amostra adequado.

A redução dos níveis de A1c em pacientes com síndrome metabólica é importante para manutenção da normoglicemia, redução da formação dos produtos finais da glicação avançada-AGE (do inglês *Advanced Glycation End Products*) e prevenção de problemas micro e macrovasculares (Yu, Bosnyak e Ceriello, 2010). A síndrome metabólica pode aumentar em duas vezes a chance de um indivíduo desenvolver doença cardiovascular nos próximos 5 a 10 anos, comparada com a chance de indivíduos que não a apresentam. Em relação ao diabetes tipo 2, um indivíduo com síndrome metabólica tem cinco vezes mais chance de desenvolver a doença, comparado com indivíduos sem a síndrome (Alberti *et al.*, 2009). Na área médica, a identificação da síndrome metabólica tem como consequência a possibilidade de intervenções precoces nos elementos da síndrome, resultando em prevenção de agravos mais sérios e de maior risco, como é o próprio caso do diabetes e doenças cardiovasculares. É dentro deste contexto que a possibilidade do tratamento periodontal melhorar os parâmetros relacionados à síndrome metabólica é de suma importância. A presente análise não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que receberam ou não o tratamento periodontal. Porém, foi demonstrada uma tendência de melhora nos níveis de A1c nos indivíduos com piores condições de diabetes tipo 2 e nos indivíduos com maior porcentagem de sangramento subgengival.

## **10. CONCLUSÕES**

O tratamento periodontal não-cirúrgico foi eficaz na redução dos parâmetros inflamatórios periodontais em pacientes com síndrome metabólica. Não houve diferenças significativas nos parâmetros metabólicos e pressão arterial comparando-se

o grupo que recebeu tratamento periodontal imediato e o grupo que não recebeu. Ao se avaliar os indivíduos do percentil 75º de hemoglobina glicada e 75º de sangramento subgengival, no grupo teste houve redução de hemoglobina glicada do exame de 3 para o de 6 meses. Também ocorreu redução de insulina, HOMA-IR e aumento de HDL no grupo controle após 3 e 6 meses de acompanhamento.

## 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(SBC), S. B. D. C.; (SBH), S. B. D. H.; (SBN), S. B. D. N. [V Guidelines for ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and III Guidelines for home blood pressure monitoring (HBPM)]. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 3 Suppl 3, p. 1-24, Sep 2011. ISSN 1678-4170.

ACHARYA, A. et al. Cardioprotective effect of periodontal therapy in metabolic syndrome: a pilot study in Indian subjects. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 8, n. 4, p. 335-41, Aug 2010. ISSN 1557-8518.

AKRAM, Z. et al. Efficacy of non-surgical periodontal therapy in the management of chronic periodontitis among obese and non-obese patients: a systematic review and meta-analysis. **Clin Oral Investig**, Mar 2016. ISSN 1436-3771. >.

ALBERTI, K. G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-5, Oct 2009. ISSN 1524-4539.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med**, v. 15, n. 7, p. 539-53, Jul 1998. ISSN 0742-3071.

ALTAY, U.; GÜRGAN, C. A.; AĞBAHT, K. Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in patients with and without obesity. **J Periodontol**, v. 84, n. 1, p. 13-23, Jan 2013. ISSN 1943-3670.

ANDRIANKAJA, O. M. et al. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. **Aust Dent J**, v. 55, n. 3, p. 252-9, Sep 2010. ISSN 1834-7819.

ANGELI, F. et al. Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension. **Hypertension**, v. 41, n. 3, p. 488-92, Mar 2003. ISSN 1524-4563..

ANITHA, V. et al. Estimation of high sensitivity C-reactive protein in patients with periodontal disease and without coronary artery disease. **Indian J Dent Res**, v. 26, n. 5, p. 500-3, 2015 Sep-Oct 2015. ISSN 1998-3603.

ARONNE, L. J.; SEGAL, K. R. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. **Obes Res**, v. 10 Suppl 1, p. 14S-21S, Nov 2002. ISSN 1071-7323.

BAKER, P. J. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. **Microbes Infect**, v. 2, n. 10, p. 1181-92, Aug 2000. ISSN 1286-4579.

BENGUIGUI, C. et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. **J Clin Periodontol**, v. 37, n. 7, p. 601-8, Jul 2010. ISSN 1600-051X.

BISSONG, M. et al. Oral health status of diabetes mellitus patients in Southwest Cameroon. **Odontostomatol Trop**, v. 38, n. 150, p. 49-57, Jun 2015. ISSN 0251-172X.

BORGES, P. K. et al. [Prevalence and characteristics associated with metabolic syndrome in Japanese-Brazilians with and without periodontal disease]. **Cad Saude Publica**, v. 23, n. 3, p. 657-68, Mar 2007. ISSN 0102-311X.

BOTERO, J. E. et al. Tooth and periodontal clinical attachment loss are associated with hyperglycemia in patients with diabetes. **J Periodontol**, v. 83, n. 10, p. 1245-50, Oct 2012. ISSN 1943-3670.

BRETZ, W. A. et al. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. **J Am Geriatr Soc**, v. 53, n. 9, p. 1532-7, Sep 2005. ISSN 0002-8614.

CAMERON, A. J.; SHAW, J. E.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 33, n. 2, p. 351-75, table of contents, Jun 2004. ISSN 0889-8529.

CAMPUS, G. et al. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. **J Periodontol**, v. 76, n. 3, p. 418-25, Mar 2005. ISSN 0022-3492. >

CAÚLA, A. L. et al. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. **J Clin Periodontol**, v. 41, n. 9, p. 875-82, Sep 2014. ISSN 1600-051X.

CERNEA, S.; DOBREANU, M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. **Biochem Med (Zagreb)**, v. 23, n. 3, p. 266-80, 2013. ISSN 1330-0962.

CHAFFEE, B. W.; WESTON, S. J. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. **J Periodontol**, v. 81, n. 12, p. 1708-24, Dec 2010. ISSN 1943-3670.

CHAPPLE, I. L.; GENCO, R.; WORKSHOP, W. G. O. T. J. E. A. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **J Periodontol**, v. 84, n. 4 Suppl, p. S106-12, Apr 2013. ISSN 1943-3670.

CHEN, L. et al. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. **J Periodontol**, v. 83, n. 4, p. 435-43, Apr 2012. ISSN 1943-3670.

CHOI, Y. H. et al. Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes. **Diabetes Care**, v. 34, n. 2, p. 381-6, Feb 2011. ISSN 1935-5548.

CHRISTGAU, M. et al. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. **J Clin Periodontol**, v. 25, n. 2, p. 112-24, Feb 1998. ISSN 0303-6979.

COCHRAN, D. L. Inflammation and bone loss in periodontal disease. **J Periodontol**, v. 79, n. 8 Suppl, p. 1569-76, Aug 2008. ISSN 0022-3492.

CORBELLA, S. et al. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. **J Diabetes Investig**, v. 4, n. 5, p. 502-9, Sep 2013. ISSN 2040-1116.

CUTLER, C. W.; IACOPINO, A. M. Periodontal disease: links with serum lipid/ triglyceride levels? Review and new data. **J Int Acad Periodontol**, v. 5, n. 2, p. 47-51, Apr 2003. ISSN 1466-2094.

CUTLER, C. W. et al. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? **J Periodontol**, v. 70, n. 12, p. 1429-34, Dec 1999. ISSN 0022-3492.

D'AIUTO, F. et al. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. **J Dent Res**, v. 84, n. 3, p. 269-73, Mar 2005. ISSN 0022-0345.

D'AIUTO, F.; ORLANDI, M.; GUNSOLLEY, J. C. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. **J Clin Periodontol**, v. 40 Suppl 14, p. S85-105, Apr 2013. ISSN 1600-051X.

D'AIUTO, F. et al. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. **Am Heart J**, v. 151, n. 5, p. 977-84, May 2006. ISSN 1097-6744.

DAMGAARD, C. et al. The complement system and its role in the pathogenesis of periodontitis: current concepts. **J Periodontal Res**, Jul 2014. ISSN 1600-0765.

DAUDT, L. **Avaliação da Síndrome Metabólica e Periodontite - Revisão Sistemática e Metanálise**. 2013. 68 (Mestrado). Departamento de Pós-graduação em Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

DAVE, S.; BATISTA, E. L.; VAN DYKE, T. E. Cardiovascular disease and periodontal diseases: commonality and causation. **Compend Contin Educ Dent**, v. 25, n. 7 Suppl 1, p. 26-37, Jul 2004. ISSN 1548-8578.

DAVÉ, S.; VAN DYKE, T. The link between periodontal disease and cardiovascular disease is probably inflammation. **Oral Dis**, v. 14, n. 2, p. 95-101, Mar 2008. ISSN 1354-523X.

DE NARDIN, E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. **Ann Periodontol**, v. 6, n. 1, p. 30-40, Dec 2001. ISSN 1553-0841.

DEMMER, R. T. et al. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). **Diabetes Care**, v. 33, n. 5, p. 1037-43, May 2010. ISSN 1935-5548. >.

\_\_\_\_\_. Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance: results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. **Diabetes Care**, v. 35, n. 11, p. 2235-42, Nov 2012. ISSN 1935-5548.

DESVARIEUX, M. et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). **J Hypertens**, v. 28, n. 7, p. 1413-21, Jul 2010. ISSN 1473-5598.

DEVANOORKAR, A. et al. Resistin: a potential biomarker for periodontitis influenced diabetes mellitus and diabetes induced periodontitis. **Dis Markers**, v. 2014, p. 930206, 2014. ISSN 1875-8630..

DYER, A. R.; ELLIOTT, P.; SHIPLEY, M. Body mass index versus height and weight in relation to blood pressure. Findings for the 10,079 persons in the INTERSALT Study. **Am J Epidemiol**, v. 131, n. 4, p. 589-96, Apr 1990. ISSN 0002-9262.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, v. 365, n. 9468, p. 1415-28, 2005 Apr 16-22 2005. ISSN 1474-547X.

EKE, P. I. et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. **J Periodontol**, v. 86, n. 5, p. 611-22, May 2015. ISSN 1943-3670.

\_\_\_\_\_. Advances in surveillance of periodontitis: the Centers for Disease Control and Prevention periodontal disease surveillance project. **J Periodontol**, v. 83, n. 11, p. 1337-42, Nov 2012. ISSN 1943-3670.

ENGBRETSON, S.; KOCHER, T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. **J Periodontol**, v. 84, n. 4 Suppl, p. S153-69, Apr 2013. ISSN 1943-3670.

FANG, F. et al. The clinical response and systemic effects of non-surgical periodontal therapy in end-stage renal disease patients: a 6-month randomized controlled clinical trial. **J Clin Periodontol**, v. 42, n. 6, p. 537-46, Jun 2015. ISSN 1600-051X.

FENTOGLU, O.; BOZKURT, F. Y. The Bi-Directional Relationship between Periodontal Disease and Hyperlipidemia. **Eur J Dent**, v. 2, n. 2, p. 142-6, Apr 2008. ISSN 1305-7456.

FENTOĞLU, Ö. et al. Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. **J Clin Periodontol**, v. 38, n. 1, p. 8-16, Jan 2011. ISSN 1600-051X.

FLORES, M. F. et al. Periodontal status affects C-reactive protein and lipids in patients with stable heart disease from a tertiary care cardiovascular clinic. **J Periodontol**, v. 85, n. 4, p. 545-53, Apr 2014. ISSN 1943-3670.

FRANEK, E. et al. Association of chronic periodontitis with left ventricular mass and central blood pressure in treated patients with essential hypertension. **Am J Hypertens**, v. 22, n. 2, p. 203-7, Feb 2009. ISSN 1941-7225.

GAIO, E. J. et al. Effect of obesity on periodontal attachment loss progression: a 5-years population-based prospective study. **J Clin Periodontol**, Mar 2016. ISSN 1600-051X.

GENCO, R. J. et al. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. **J Periodontol**, v. 76, n. 11 Suppl, p. 2075-84, Nov 2005. ISSN 0022-3492.

GOLDSTEIN, D. E. et al. Tests of glycemia in diabetes. **Diabetes Care**, v. 27 Suppl 1, p. S91-3, Jan 2004. ISSN 0149-5992.

GOMES-FILHO, I. S. et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. **J Periodontol**, v. 82, n. 7, p. 969-78, Jul 2011. ISSN 1943-3670.

GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. **Crit Pathw Cardiol**, v. 4, n. 4, p. 198-203, Dec 2005. ISSN 1535-2811.

GURAV, A. N. The association of periodontitis and metabolic syndrome. **Dent Res J (Isfahan)**, v. 11, n. 1, p. 1-10, Jan 2014. ISSN 1735-3327 (Print)1735-3327.

HAN, J. C.; LAWLOR, D. A.; KIMM, S. Y. Childhood obesity. **Lancet**, v. 375, n. 9727, p. 1737-48, May 2010. ISSN 1474-547X.

HARRIS, P. A. et al. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J Biomed Inform**, v. 42, n. 2, p. 377-81, Apr 2009. ISSN 1532-0480.

HASTURK, H.; KANTARCI, A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. **Periodontol 2000**, v. 69, n. 1, p. 255-73, Oct 2015. ISSN 1600-0757.

HOLMLUND, A.; HOLM, G.; LIND, L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. **J Periodontol**, v. 77, n. 7, p. 1173-8, Jul 2006. ISSN 0022-3492.

HOUCKEN, W. et al. Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. A case-control and pilot intervention study. **J Hum Hypertens**, v. 30, n. 1, p. 24-9, Jan 2016. ISSN 1476-5527.

HUANG, D. L.; CHAN, K. C.; YOUNG, B. A. Poor oral health and quality of life in older U.S. adults with diabetes mellitus. **J Am Geriatr Soc**, v. 61, n. 10, p. 1782-8, Oct 2013. ISSN 1532-5415.

IDE, M. et al. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. **J Clin Periodontol**, v. 30, n. 4, p. 334-40, Apr 2003. ISSN 0303-6979.

INOUE, K. et al. Association of periodontitis with increased white blood cell count and blood pressure. **Blood Press**, v. 14, n. 1, p. 53-8, 2005. ISSN 0803-7051.

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. **Lancet**, v. 352, n. 9131, p. 837-53, Sep 1998. ISSN 0140-6736.

**International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Update. 2013.**

ISLAM, S. A. et al. Association of periodontitis with insulin resistance,  $\beta$ -cell function, and impaired fasting glucose before onset of diabetes. **Endocr J**, v. 62, n. 11, p. 981-9, 2015. ISSN 1348-4540.

IWASAKI, M. et al. Longitudinal relationship of severe periodontitis with cognitive decline in older Japanese. **J Periodontal Res**, Jan 2016. ISSN 1600-0765.

JAVED, F. et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy (with or without oral doxycycline delivery) on glycemic status and clinical periodontal parameters in patients with prediabetes: a short-term longitudinal randomized case-control study. **Clin Oral Investig**, v. 18, n. 8, p. 1963-8, Nov 2014. ISSN 1436-3771.

JENZSCH, A. et al. Nutritional intervention in patients with periodontal disease: clinical, immunological and microbiological variables during 12 months. **Br J Nutr**, v. 101, n. 6, p. 879-85, Mar 2009. ISSN 1475-2662.

KAMIL, W. et al. Effects of nonsurgical periodontal therapy on C-reactive protein and serum lipids in Jordanian adults with advanced periodontitis. **J Periodontal Res**, v. 46, n. 5, p. 616-21, Oct 2011. ISSN 1600-0765.

KATZ, J.; CHAUSHU, G.; SHARABI, Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 28, n. 9, p. 865-8, Sep 2001. ISSN 0303-6979.

KATZ, J. et al. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. **J Periodontol**, v. 73, n. 5, p. 494-500, May 2002. ISSN 0022-3492.

KELLER, A. et al. Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review. **J Periodontol**, v. 86, n. 6, p. 766-76, Jun 2015. ISSN 1943-3670.

KHADER, Y. et al. Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome. **J Periodontol**, v. 79, n. 11, p. 2048-53, Nov 2008. ISSN 0022-3492.

KIM, J.; AMAR, S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. **Odontology**, v. 94, n. 1, p. 10-21, Sep 2006. ISSN 1618-1247.

KOBAYASHI, Y. et al. Oral health behavior and metabolic syndrome and its components in adults. **J Dent Res**, v. 91, n. 5, p. 479-84, May 2012. ISSN 1544-0591.

KOCHER, T. et al. Disease progression in periodontally treated and untreated patients--a retrospective study. **J Clin Periodontol**, v. 27, n. 11, p. 866-72, Nov 2000. ISSN 0303-6979.

KORNMAN, K. S. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. **J Periodontol**, v. 79, n. 8 Suppl, p. 1560-8, Aug 2008. ISSN 0022-3492.

KOROMANTZOS, P. A.; MADIANOS, P. Nonsurgical periodontal treatment can improve HbA1c values in a Mexican-American population of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and periodontal disease (PD). **J Evid Based Dent Pract**, v. 14, n. 4, p. 193-4, Dec 2014. ISSN 1532-3390.

KOROMANTZOS, P. A. et al. A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycaemic control. **J Clin Periodontol**, v. 38, n. 2, p. 142-7, Feb 2011. ISSN 1600-051X.

KURITA-OCHIAI, T. et al. Periodontal Disease-Induced Atherosclerosis and Oxidative Stress. **Antioxidants (Basel)**, v. 4, n. 3, p. 577-90, 2015. ISSN 2076-3921.

KUSHIYAMA, M.; SHIMAZAKI, Y.; YAMASHITA, Y. Relationship between metabolic syndrome and periodontal disease in Japanese adults. **J Periodontol**, v. 80, n. 10, p. 1610-5, Oct 2009. ISSN 1943-3670.

LAKSCHEVITZ, F. et al. Diabetes and periodontal diseases: interplay and links. **Curr Diabetes Rev**, v. 7, n. 6, p. 433-9, Nov 2011. ISSN 1875-6417.

LALLA, E. et al. Receptor for advanced glycation end products, inflammation, and accelerated periodontal disease in diabetes: mechanisms and insights into therapeutic modalities. **Ann Periodontol**, v. 6, n. 1, p. 113-8, Dec 2001. ISSN 1553-0841.

LAMSTER, I. B. et al. Periodontal findings in individuals with newly identified pre-diabetes or diabetes mellitus. **J Clin Periodontol**, v. 41, n. 11, p. 1055-60, Nov 2014. ISSN 1600-051X.

LEDIĆ, K. et al. Periodontal disease increases risk for chronic obstructive pulmonary disease. **Coll Antropol**, v. 37, n. 3, p. 937-42, Sep 2013. ISSN 0350-6134.

LEITE, A. C.; CARNEIRO, V. M.; GUIMARÃES, M. O. C. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 29, n. 1, p. 69-77, 2014 Jan-Mar 2014. ISSN 1678-9741.

LEONG, X. F. et al. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. **ScientificWorldJournal**, v. 2014, p. 768237, 2014. ISSN 1537-744X.

LI, P. et al. Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis. **J Periodontol**, v. 80, n. 4, p. 541-9, Apr 2009. ISSN 0022-3492.

LIEW, A. K. et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Aust Dent J**, v. 58, n. 3, p. 350-7, Sep 2013. ISSN 1834-7819.

LOOS, B. G. et al. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. **J Periodontol**, v. 71, n. 10, p. 1528-34, Oct 2000. ISSN 0022-3492.

LÓPEZ, N. J. et al. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. **J Periodontol**, v. 83, n. 3, p. 267-78, Mar 2012. ISSN 1943-3670.

LÖE, H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 16, n. 1, p. 329-34, Jan 1993. ISSN 0149-5992.

LÖSCHE, W. et al. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 27, n. 8, p. 537-41, Aug 2000. ISSN 0303-6979..

MACEDO PAIZAN, M. L.; VILELA-MARTIN, J. F. Is there an association between periodontitis and hypertension? **Curr Cardiol Rev**, v. 10, n. 4, p. 355-61, Nov 2014. ISSN 1875-6557.

MANCIA, G. et al. Impact of different definitions of the metabolic syndrome on the prevalence of organ damage, cardiometabolic risk and cardiovascular events. **J Hypertens**, v. 28, n. 5, p. 999-1006, May 2010. ISSN 1473-5598.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-9, Jul 1985. ISSN 0012-186X.

MEALEY, B. L.; OATES, T. W.; PERIODONTOLOGY, A. A. O. Diabetes mellitus and periodontal diseases. **J Periodontol**, v. 77, n. 8, p. 1289-303, Aug 2006. ISSN 0022-3492.

MERCHANT, A. T. et al. Effect of Long-Term Periodontal Care on Hemoglobin A1c in Type 2 Diabetes. **J Dent Res**, Dec 2015. ISSN 1544-0591. >.

MISHRIKY, B. M.; CUMMINGS, D. M.; TANENBERG, R. J. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 109, n. 2, p. 378-88, Aug 2015. ISSN 1872-8227.

MOEINTAGHAVI, A. et al. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. **Aust Dent J**, v. 57, n. 1, p. 31-7, Mar 2012. ISSN 1834-7819.

\_\_\_\_\_. Hyperlipidemia in patients with periodontitis. **J Contemp Dent Pract**, v. 6, n. 3, p. 78-85, Aug 2005. ISSN 1526-3711.

MORITA, I. et al. Relationship between periodontal status and levels of glycated hemoglobin. **J Dent Res**, v. 91, n. 2, p. 161-6, Feb 2012. ISSN 1544-0591.

MORITA, T. et al. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. **J Periodontol**, v. 81, n. 4, p. 512-9, Apr 2010. ISSN 1943-3670.

MOURA-GREC, P. G. et al. Obesity and periodontitis: systematic review and meta-analysis. **Cien Saude Colet**, v. 19, n. 6, p. 1763-72, Jun 2014. ISSN 1678-4561.

MUTHU, J. et al. Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy on the Glycaemic Control of Nondiabetic Periodontitis Patients: A Clinical Biochemical Study. **Oral Health Prev Dent**, v. 13, n. 3, p. 261-6, 2015. ISSN 1602-1622.

NASCIMENTO, G. G. et al. Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. **J Clin Periodontol**, v. 42, n. 6, p. 495-505, Jun 2015. ISSN 1600-051X.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, E. A., AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v. 106, n. 25, p. 3143-421, Dec 2002. ISSN 1524-4539.

NEGRATO, C. A. et al. Periodontal disease and diabetes mellitus. **J Appl Oral Sci**, v. 21, n. 1, p. 1-12, 2013 Jan-Feb 2013. ISSN 1678-7765.

NESBITT, M. J. et al. Association of periodontitis and metabolic syndrome in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **Aging Clin Exp Res**, v. 22, n. 3, p. 238-42, Jun 2010. ISSN 1594-0667.

NESSE, W. et al. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. **J Clin Periodontol**, v. 35, n. 8, p. 668-73, Aug 2008. ISSN 1600-051X.

\_\_\_\_\_. Dose-response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. **J Clin Periodontol**, v. 36, n. 4, p. 295-300, Apr 2009. ISSN 1600-051X.

NIBALI, L. et al. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. **J Clin Periodontol**, v. 34, n. 11, p. 931-7, Nov 2007. ISSN 0303-6979.

\_\_\_\_\_. Clinical review: Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 98, n. 3, p. 913-20, Mar 2013. ISSN 1945-7197.

NISHIMURA, F. et al. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. **J Periodontol**, v. 74, n. 1, p. 97-102, Jan 2003. ISSN 0022-3492.

Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organ Tech Rep Ser**, v. 894, p. i-xii, 1-253, 2000. ISSN 0512-3054.

OFFENBACHER, S. et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. **J Periodontol**, v. 80, n. 2, p. 190-201, Feb 2009. ISSN 0022-3492.

OPPERMANN, R. V. et al. Epidemiology of periodontal diseases in adults from Latin America. **Periodontol 2000**, v. 67, n. 1, p. 13-33, Feb 2015. ISSN 1600-0757.

OPPERT, J. M. et al. Anthropometric estimates of muscle and fat mass in relation to cardiac and cancer mortality in men: the Paris Prospective Study. **Am J Clin Nutr**, v. 75, n. 6, p. 1107-13, Jun 2002. ISSN 0002-9165.

OZ, S. G. et al. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia. **South Med J**, v. 100, n. 7, p. 686-91, Jul 2007. ISSN 0038-4348.

PAGE, R. C.; EKE, P. I. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. **J Periodontol**, v. 78, n. 7 Suppl, p. 1387-99, Jul 2007. ISSN 0022-3492.

PAGE, R. C.; KORNMAN, K. S. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. **Periodontol 2000**, v. 14, p. 9-11, Jun 1997. ISSN 0906-6713.

PAGE, R. C. et al. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. **Periodontol 2000**, v. 14, p. 216-48, Jun 1997. ISSN 0906-6713.

PAPAGEORGIOU, S. N. et al. Effect of overweight/obesity on response to periodontal treatment: systematic review and a meta-analysis. **J Clin Periodontol**, v. 42, n. 3, p. 247-61, Mar 2015. ISSN 1600-051X.

PARK, K. et al. Association of inflammation with worsening HOMA-insulin resistance. **Diabetologia**, v. 52, n. 11, p. 2337-44, Nov 2009. ISSN 1432-0428.

PARK, Y. W. et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Arch Intern Med**, v. 163, n. 4, p. 427-36, Feb 2003. ISSN 0003-9926.

PENUMARTHY, S.; PENMETSA, G. S.; MANNEM, S. Assessment of serum levels of triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol in periodontitis patients. **J Indian Soc Periodontol**, v. 17, n. 1, p. 30-5, Jan 2013. ISSN 0972-124X.

PERAYIL, J. et al. Comparison of glycated hemoglobin levels in individuals without diabetes and with and without periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy. **J Periodontol**, v. 85, n. 12, p. 1658-66, Dec 2014. ISSN 1943-3670. >.

RAO DEEPIKA, P. C.; SAXENA, R. M. Comparison of glycosylated hemoglobin levels in severe periodontitis patients and healthy controls: a study in an Indian population. **Quintessence Int**, v. 44, n. 4, p. 319-25, Apr 2013. ISSN 1936-7163.

REDDY, M. S.; GEURS, N. C.; GUNSOLLEY, J. C. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. **Ann Periodontol**, v. 8, n. 1, p. 12-37, Dec 2003. ISSN 1553-0841.

RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012., Brazil, 2012. Disponível em: < <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf> >. Acesso em: 18/08/2015.

RIVAS-TUMANYAN, S. et al. Periodontal disease, hypertension, and blood pressure among older adults in Puerto Rico. **J Periodontol**, v. 84, n. 2, p. 203-11, Feb 2013. ISSN 1943-3670.

ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. **N Engl J Med**, v. 314, n. 8, p. 488-500, Feb 1986. ISSN 0028-4793.

RYAN, M. E.; CARNU, O.; KAMER, A. The influence of diabetes on the periodontal tissues. **J Am Dent Assoc**, v. 134 Spec No, p. 34S-40S, Oct 2003. ISSN 0002-8177.

RYDÉN, L. et al. Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study. **Circulation**, v. 133, n. 6, p. 576-83, Feb 2016. ISSN 1524-4539.

SACKS, D. B. Translating hemoglobin A1c into average blood glucose: implications for clinical chemistry. **Clin Chem**, v. 54, n. 11, p. 1756-8, Nov 2008. ISSN 1530-8561.

SAITO, T.; SHIMAZAKI, Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. **Periodontol 2000**, v. 43, p. 254-66, 2007. ISSN 0906-6713.

SAITO, T. et al. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. **J Dent Res**, v. 83, n. 6, p. 485-90, Jun 2004. ISSN 0022-0345.

SALAROLI, L. B. et al. [Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 51, n. 7, p. 1143-52, Oct 2007. ISSN 0004-2730.

SANTACROCE, L.; CARLAIO, R. G.; BOTTALICO, L. Does it make sense that diabetes is reciprocally associated with periodontal disease? **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**, v. 10, n. 1, p. 57-70, Mar 2010. ISSN 2212-3873.

SAREMI, A. et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, n. 1, p. 27-32, Jan 2005. ISSN 0149-5992.

SAVAGE, A. et al. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. **J Clin Periodontol**, v. 36, n. 6, p. 458-67, Jun 2009. ISSN 1600-051X.

SCANNAPIECO, F. A. Periodontal inflammation: from gingivitis to systemic disease? **Compend Contin Educ Dent**, v. 25, n. 7 Suppl 1, p. 16-25, Jul 2004. ISSN 1548-8578.

SCHULZ, K. F. et al. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **Int J Surg**, v. 9, n. 8, p. 672-7, 2011. ISSN 1743-9159.

SEIDELL, J. C. Obesity: a growing problem. **Acta Paediatr Suppl**, v. 88, n. 428, p. 46-50, Feb 1999. ISSN 0803-5326.

SEN, S. et al. Periodontal disease and recurrent vascular events in stroke/transient ischemic attack patients. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 22, n. 8, p. 1420-7, Nov 2013. ISSN 1532-8511.

SGOLASTRA, F. et al. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. **J Periodontol**, v. 84, n. 7, p. 958-73, Jul 2013. ISSN 1943-3670.

SHIMAZAKI, Y. et al. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. **J Dent Res**, v. 86, n. 3, p. 271-5, Mar 2007. ISSN 0022-0345.

SIKKA, M. et al. Poor oral health in patients with coronary heart disease: a case-control study of Indian adults. **N Z Med J**, v. 124, n. 1347, p. 53-62, Dec 2011. ISSN 1175-8716.

SIMPSON, T. C. et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 11, p. CD004714, 2015. ISSN 1469-493X.

SONNENSCHN, S. K.; MEYLE, J. Local inflammatory reactions in patients with diabetes and periodontitis. **Periodontol 2000**, v. 69, n. 1, p. 221-54, Oct 2015. ISSN 1600-0757..

STEWART, J. E. et al. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. **J Clin Periodontol**, v. 28, n. 4, p. 306-10, Apr 2001. ISSN 0303-6979.

STRATTON, I. M. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **BMJ**, v. 321, n. 7258, p. 405-12, Aug 2000. ISSN 0959-8138.

SUN, W. L. et al. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. **Intern Med**, v. 50, n. 15, p. 1569-74, 2011. ISSN 1349-7235.

SUSANTO, H. et al. Periodontal inflamed surface area and C-reactive protein as predictors of HbA1c: a study in Indonesia. **Clin Oral Investig**, v. 16, n. 4, p. 1237-42, Aug 2012. ISSN 1436-3771.

SUSIN, C. et al. Periodontal attachment loss in an urban population of Brazilian adults: effect of demographic, behavioral, and environmental risk indicators. **J Periodontol**, v. 75, n. 7, p. 1033-41, Jul 2004. ISSN 0022-3492.

SUVAN, J. et al. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. **Obes Rev**, v. 12, n. 5, p. e381-404, May 2011. ISSN 1467-789X.

TAYLOR, G. W. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. **Ann Periodontol**, v. 6, n. 1, p. 99-112, Dec 2001. ISSN 1553-0841.

TAYLOR, G. W.; BORGNACKE, W. S. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. **Oral Dis**, v. 14, n. 3, p. 191-203, Apr 2008. ISSN 1601-0825.

TEEUW, W. J.; GERDES, V. E.; LOOS, B. G. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 33, n. 2, p. 421-7, Feb 2010. ISSN 1935-5548.

TEEUW, W. J. et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Periodontol**, v. 41, n. 1, p. 70-9, Jan 2014. ISSN 1600-051X.

The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. **N Engl J Med**, v. 329, n. 14, p. 977-86, Sep 1993. ISSN 0028-4793.

TIMONEN, P. et al. Role of insulin sensitivity and beta cell function in the development of periodontal disease in adults without diabetes. **J Clin Periodontol**, v. 40, n. 12, p. 1079-86, Dec 2013. ISSN 1600-051X.

TONETTI, M. S.; VAN DYKE, T. E.; WORKSHOP, W. G. O. T. J. E. A. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **J Periodontol**, v. 84, n. 4 Suppl, p. S24-9, Apr 2013. ISSN 1943-3670.

TORUMTAY, G. et al. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. **J Periodontal Res**, Nov 2015. ISSN 1600-0765.

TSAKOS, G. et al. Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a National US survey. **J Hypertens**, v. 28, n. 12, p. 2386-93, Dec 2010. ISSN 1473-5598.

TSIOUFIS, C. et al. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. **Atherosclerosis**, v. 219, n. 1, p. 1-9, Nov 2011. ISSN 1879-1484.

VEERMAN, J. L. et al. Stemming the obesity epidemic: a tantalizing prospect. **Obesity (Silver Spring)**, v. 15, n. 9, p. 2365-70, Sep 2007. ISSN 1930-7381.

VIDAL, F. et al. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. **J Clin Periodontol**, v. 40, n. 7, p. 681-7, Jul 2013. ISSN 1600-051X..

VOILS, S. A.; COOPER-DEHOFF, R. M. Association between high sensitivity C-reactive protein and metabolic syndrome in subjects completing the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009-10. **Diabetes Metab Syndr**, v. 8, n. 2, p. 88-90, 2014 Apr-Jun 2014. ISSN 1878-0334.

WANG, T. F. et al. Effects of periodontal therapy on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus and periodontal disease: a meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 93, n. 28, p. e292, Dec 2014. ISSN 1536-5964.

WISSE, B. E. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 11, p. 2792-800, Nov 2004. ISSN 1046-6673.

WOLFF, R. E.; WOLFF, L. F.; MICHALOWICZ, B. S. A pilot study of glycosylated hemoglobin levels in periodontitis cases and healthy controls. **J Periodontol**, v. 80, n. 7, p. 1057-61, Jul 2009. ISSN 0022-3492.

WU, Y. et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on visfatin concentrations in serum and gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. **J Periodontol**, v. 86, n. 6, p. 795-800, Jun 2015. ISSN 1943-3670.

YU, P. C.; BOSNYAK, Z.; CERIELLO, A. The importance of glycated haemoglobin (HbA(1c)) and postprandial glucose (PPG) control on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 89, n. 1, p. 1-9, Jul 2010. ISSN 1872-8227.

## 12. ANEXOS

## 12.1 Lista de checagem de informações do CONSORT



### CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	<u>Pg. 1</u>
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	<u>Pg. 11</u>
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	<u>Pg. 15 a 41</u>
	2b	Specific objectives or hypotheses	<u>Pg. 41</u>
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	<u>Pg. 42</u>
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	<u>Não se aplica</u>
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	<u>Pg. 43 e 44</u>
	4b	Settings and locations where the data were collected	<u>Pg. 42</u>
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	<u>Pg. 47, 48 e 49</u>
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	<u>Pg. 49 e 50</u>
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	<u>Não se aplica</u>
Sample size	7a	How sample size was determined	<u>Pg. 44</u>
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	<u>Não se aplica</u>
<b>Randomisation:</b>			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	<u>Pg. 44</u>
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	<u>Pg. 44</u>
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	<u>Pg. 44</u>
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	<u>Pg. 44</u>
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	<u>Pg. 44</u>
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	<u>Pg. 48 e 49</u>
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	<u>Pg. 50</u>
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	<u>Pg. 50</u>
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	<u>Pg. 52</u>
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	<u>Pg. 52</u>
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	<u>Pg. 42</u>
	14b	Why the trial ended or was stopped	<u>Não se aplica</u>
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	<u>Pg. 53 e 54</u>
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	<u>Pg. 52</u>
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	<u>Pg. 51 a 64</u>
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	<u>Não se aplica</u>
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	<u>Pg. 59 a 62</u>
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	<u>Não se aplica</u>

<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	<u>Pg. 65 a 70</u>
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	<u>Pg. 65 a 70</u>
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	<u>Pg. 65 a 70</u>
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	<u>Pg. 42</u>
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	<u>Pg. 42</u>
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	<u>Pg. 50 e 51</u>

---

## 12.2 Termos de aprovação nos Comitês de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeito do tratamento periodontal na qualidade de vida de pacientes portadores de síndrome metabólica

**Pesquisador:** Rui Vicente Oppermann

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 19874513.3.0000.5347

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 514.491

**Data da Relatoria:** 22/01/2014

PORTO ALEGRE, 23 de Janeiro de 2014

---

**Assinador por:**  
**José Roberto Goldim**  
**(Coordenador)**

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Efeito do tratamento periodontal na qualidade de vida de pacientes portadores de síndrome metabólica

**Pesquisador:** Rui Vicente Oppermann

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 19874513.3.0000.5347

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 508.399

**Data da Relatoria:** 09/01/2014

PORTO ALEGRE, 09 de Janeiro de 2014

---

**Assinador por:**  
**José Artur Bogo Chies**  
**(Coordenador)**

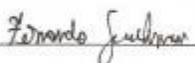
## 12.3 Consentimento dos Serviços

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

### TERMO DE CONSENTIMENTO E ESCLARECIMENTO

Declaro que estou ciente do Protocolo do Projeto de Pesquisa "Doença Periodontal, Síndrome Metabólica e Alterações da Homeostase Glicêmica" e, nesses termos, os pesquisadores do referido projeto têm permissão para convidarem os pacientes que freqüentam o ambulatório de Pré Diabetes e Síndrome Metabólica a participarem do estudo.



Fernando Gerchman

Chefe do Ambulatório de Pré Diabetes e Síndrome Metabólica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre, 13 de dezembro de 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO E ESCLARECIMENTO

Declaro que estou ciente do Protocolo do Projeto de Pesquisa "Doença Periodontal, Síndrome Metabólica e Alterações da Homeostase Glicêmica" e nesses termos os pesquisadores do referido projeto têm permissão para convidarem os pacientes que frequentam as Clínicas Odontológicas da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul a participarem do estudo.



Berenice Barbachan e Silva

Gerente de Clínicas Odontológicas da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, 13 de dezembro de 2011.

## 12.4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa que estamos realizando aqui no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e na Faculdade de Odontologia da UFRGS. Este estudo é uma parceria entre dentistas da Faculdade de Odontologia da UFRGS e médicos da Endocrinologia do HCPA. Este trabalho busca conhecer as características de dentes e gengivas de pacientes com síndrome metabólica que recebem tratamento dentário e das gengivas. Também buscamos ver se o tratamento que os dentistas irão realizar pode interferir nos exames de sangue que seu médico solicita periodicamente e se este tratamento pode melhorar a sua qualidade de vida. Com estes dados coletados, poderemos oferecer novas informações para o atendimento odontológico de pacientes com síndrome metabólica.

Caso decida por participar do estudo, você responderá a um questionário e terá sua boca examinada. Haverá um sorteio para determinar se você receberá o tratamento dentário e das gengivas imediatamente ou após 6 meses. Este período de tempo de 6 meses é muito curto para que ocorra progressão da doença das gengivas. Além do exame inicial, sua boca será examinada depois de 3 e 6 meses. Em todos exames, serão coletados placa bacteriana e fluido gengival. O fluido gengival é uma secreção normal que todas as pessoas têm entre a gengiva e o dente. A coleta de placa e de fluido é indolor. Também serão solicitados exames de sangue no exame inicial e em 3 e 6 meses. Em decorrência do tratamento odontológico, você terá menos sangramento nas gengivas, menos mau hálito e ausência de gengivas doloridas. Os possíveis resultados do estudo são que o tratamento odontológico ajudará ou não a melhorar seus exames de sangue que avaliam a síndrome metabólica e ajudará ou não você a ter melhor qualidade de vida.

O tratamento odontológico oferecido é o de rotina e os riscos são os mesmos de qualquer pessoa que faz esse tratamento. Você poderá sentir sensibilidade passageira nos dentes e sentir alguma sensibilidade para mastigar no dia do atendimento na região onde o dentista trabalhou. Frente a qualquer dor, desconforto ou dúvida, a equipe de pesquisa estará à disposição para agendar pronto atendimento pelos telefones abaixo citados. Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através de contato com o pesquisador responsável. Se você decidir não participar, será encaminhado para tratamento odontológico na Faculdade de Odontologia se o exame mostrar essa necessidade.

Caso aceite se voluntariar, não haverá qualquer custo para a sua participação no estudo e você poderá retirar-se do estudo em qualquer momento se assim o desejar, sem qualquer prejuízo para você ou para o seu tratamento dentário. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo

Os pesquisadores se comprometem em manter a confidencialidade dos dados de identificação pessoal de todos participantes e os resultados serão divulgados de maneira agrupada, sem a identificação dos indivíduos que participaram do estudo. Você poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa para esclarecimento de dúvidas, através do telefone ao final deste termo. Este documento é elaborado em duas vias, sendo uma entregue a você e outra mantida com o grupo de pesquisadores.

Nome do participante \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

Local e data: \_\_\_\_\_

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Rui Vicente Oppermann 3308 5318, das 8:30 às 11:30h e das 13:30 às 17:30h

Comitê de Ética da UFRGS: 3308 3738, das 8:30 às 11:30h e das 14 às 17hs

Comitê de Ética do HCPA: 3359 7640, das 8h às 17hs

## 12.5 Entrevista e coleta de dados

Confidential

13-0461 Efeito do tratamento periodontal na qualidade de vida de pacientes portadores de síndrome metabólica  
Page 1 of 1

### Identificacao

Numero do paciente na pesquisa	_____
Numero prontuario	_____
Nome	_____
Endereco	_____
Telefone	_____
Origem do encaminhamento	<input type="checkbox"/> faculdade de odontologia <input type="checkbox"/> hospital de clinicas <input type="checkbox"/> outro
Sexo	<input type="checkbox"/> homem <input type="checkbox"/> mulher
Data de nascimento	_____
	(ano mes dia)
idade	_____

### Dados sociodemograficos

Page 1 of 1

Numero do paciente na pesquisa	_____
Cor da pele	<input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Índigena <input type="checkbox"/> Preta
Estado civil	<input type="checkbox"/> solteiro <input type="checkbox"/> casado <input type="checkbox"/> divorciado <input type="checkbox"/> viuvo
Anos de estudo	_____
Grau de instrucao	<input type="checkbox"/> analfabeto;primario incompleto <input type="checkbox"/> primario completo;5a a 8a incompleto <input type="checkbox"/> 5a a 8a completo;segundo grau incompleto <input type="checkbox"/> Segundo grau completo;superior incompleto <input type="checkbox"/> superior completo

---

---

**quantos desses itens voce tem em casa**

	0	1	2	3	4	5
tv	<input type="checkbox"/>					
aspirador de po	<input type="checkbox"/>					
radio	<input type="checkbox"/>					
maquina de lavar	<input type="checkbox"/>					
banheiro	<input type="checkbox"/>					
videocassete ou dvd	<input type="checkbox"/>					
automovel	<input type="checkbox"/>					
geladeira	<input type="checkbox"/>					
empregada	<input type="checkbox"/>					
freezer independente ou geladeira duplex	<input type="checkbox"/>					

Grau de instrução do chefe da familia

- analfabeto; primario incompleto
- primario completo; 5a a 8a incompleto
- 5a a 8a completo; segundo grau incompleto
- segundo grau completo; superior incompleto
- superior completo

## Dados odontologicos

Page 1 of 1

Numero do paciente na pesquisa

\_\_\_\_\_

Quando voce limpa os dentes?

\_\_\_\_\_

(numero de vezes)

O que voce usa para limpar os dentes?

- escova dental
- pasta dental
- palito
- fio dental
- escova interdental
- escova unitufo
- bochecho
- limpador de lingua

Voce faz a limpeza entre os dentes?

- Yes
- No

O que voce usa para limpar entre os dentes?

- palito
- fio dental
- interdental
- unitufo
- linha
- superfloss
- waterpick
- outro

Quantas vezes voce usa esse instrumento na semana?

\_\_\_\_\_

Qual o tipo de escova que voce usa?

- macia
- media
- dura

## Habitos

Numero do paciente na pesquisa

\_\_\_\_\_

Tabagismo

- nunca fumante
- fumante
- ex fumante

Fuma ha quanto tempo?

\_\_\_\_\_

Por quanto tempo fumou?

\_\_\_\_\_

Ha quanto tempo parou de fumar?

\_\_\_\_\_

(em dias)

Quantos cigarros fuma por dia?

\_\_\_\_\_

(cigarros por dia)

Quantos cigarros fumava por dia?

\_\_\_\_\_

(cigarros por dia)

Com que idade comecou a fumar?

\_\_\_\_\_

(anos de idade)

Voce ingere bebidas alcoolicas?

- Nunca
- Raramente
- Algumas vezes
- Frequentemente

Qual tipo?

- Nenhum
- Cerveja
- Cachaça
- Vinho
- Outros

Quantas doses/copos você, geralmente, ingere por semana?

\_\_\_\_\_

## Historico medico

Numero do paciente na pesquisa

\_\_\_\_\_

Voce tem diabetes?

- Nao
- Sim
- Pre diabetico

Qual tipo de diabetes?

- Um
- Dois
- Nao sabe

Tempo de diagnostico do diabetes

\_\_\_\_\_

(em anos)

Voce usa medicamento para diabetes?

- Yes
- No

Uso de medicamentos para controle glicemico

- sulfonilureia
- metformina
- insulinoaterapia

Historico familiar de diabetes

- sim
- primeiro grau
- segundo grau
- nao
- nao sabe

Diagnostico de hipertensao arterial

- Yes
- No

Uso de medicamentos para hipertensao arterial sistemica

- Yes
- No

Quais medicamentos voce usa?

- tiazidico
- betabloqueador
- cabloqueador
- ineca
- angiobloqueador
- levotiroxina
- estatina
- fibrato
- aspirina

Pressao arterial sistolica media

\_\_\_\_\_

(em mmhg)

Pressao arterial diastolica media

\_\_\_\_\_

(em mmHg)

Colesterol total

\_\_\_\_\_

(em mg por dL)

Data exame colesterol

\_\_\_\_\_

(ano mes dia)

Colesterol HDL

\_\_\_\_\_

(em mg por dL)

Colesterol LDL

\_\_\_\_\_

(em mg por dL)

Hemoglobina glicada

\_\_\_\_\_

(porcentagem)

Data exame de hemoglobina glicada

\_\_\_\_\_

Glicemia em jejum	_____
	(em mg por dL)
Data de exame da glicose	_____
Insulina	_____
	(em pmol/L)
Data do exame da insulina	_____
Triglicerídios	_____
	(em mg por dL)
Data exame de triglicerídeos	_____
Proteína C reativa	_____
	(em mg por dL)
Data exame pcr	_____

# Biometria

Numero do paciente na pesquisa

\_\_\_\_\_

Peso

\_\_\_\_\_  
(em kg)

Altura

\_\_\_\_\_  
(em cm)

IMC

\_\_\_\_\_  
(calculado do imc)

Cintura

\_\_\_\_\_  
(em cm)

Quadril

\_\_\_\_\_  
(em cm)



## 12.7 Formulário para registro de eventos adversos

Page 1 of 1

### Formulario para registro de eventos adversos

Numero do paciente na pesquisa	_____
Individuo (numero do estudo e iniciais)	_____
Descricao do EA	_____
Data de inicio	_____
Medidas adotadas	_____
Data de resolucao	_____
Resultado	_____
Gravidade	_____
Seriedade	_____
Relacionamento com o estudo	_____
Acoes tomadas	_____













