



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ODONTOLOGIA (PPGO) - MESTRADO



BRUNA FONSECA FERREIRA

Efeito local da metformina gel 1% como adjuvante no tratamento periodontal de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II com periodontite. Estudo clínico randomizado duplo-cego.

Cascavel-PR
2023

BRUNA FONSECA FERREIRA

Efeito local da metformina gel 1% como adjuvante no tratamento periodontal de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II com periodontite. Estudo clínico randomizado duplo-cego.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia

Área de concentração: Odontologia

Orientadora: Prof. Dra. Patricia Oehlmeyer
Nassar

Cascavel-PR
2023

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Fonseca Ferreira, Bruna

Efeito local da metformina gel 1% como adjuvante no tratamento periodontal de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II com periodontite. Estudo clínico randomizado duplo-cego. / Bruna Fonseca Ferreira; orientadora Patricia Oehlmeyer Nassar. -- Cascavel, 2023.

44 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Cascavel) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, 2023.

1. Periodontite. 2. Diabetes Mellitus. 3. Metformina. I. Oehlmeyer Nassar, Patricia, orient. II. Título.

BRUNA FONSECA FERREIRA

Efeito local da metformina gel 1% como adjuvante no tratamento periodontal de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II com periodontite. Estudo clínico randomizado duplo cego

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestra em Odontologia, área de concentração Odontologia, linha de pesquisa Patologia Aplicada à Clínica Odontológica, APROVADO(A) pela seguinte banca examinadora:



Orientador(a) - Patrícia Oehlmeyer Nassar

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)



Veridiana Camilotti

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Danielle Shima Luize Sottovia
Centro Universitário Ingá (UNINGA)

Cascavel, 17 de maio de 2023.

DEDICATÓRIA

Ao meu pai Darci Ferreira (*in memorian*), que me deixou durante o Mestrado mas foi a minha maior motivação para concluí-lo, agradeço por sempre me incentivar e me mostrar que sou capaz de tudo, dedico este trabalho a você meu pai.

AGRADECIMENTOS

A minha base, minha família, meu esposo Vítor Francisco Lourenço, meus pais Arzenira Mendes da Fonseca Ferreira e Darci Ferreira (*in memoriam*) e minha irmã Sabrina Fonseca Ferreira. Obrigada pelo apoio e por sempre acreditarem em mim.

A minha orientadora Patricia Oehlmeyer Nassar por sempre estar segurando a minha mão e me acolhendo de todas as formas, obrigada por sua gentileza, você é um presente. Estendo meus agradecimentos ao professor Carlos Augusto Nassar, sempre disponível a ajudar e sanar dúvidas, auxiliando com os cálculos dos cones e preparando as soluções de ninidrina.

A equipe que fez desta pesquisa real, Gisele Toyoama, endocrinologista, que me ajudou fortemente na captação de pacientes e com quem tive o privilégio em aprender mais sobre o Diabetes Mellitus. Aos alunos da graduação João, Ana, Daniela, Karina, Bruna e Ayessa por sempre estarem disponíveis para me ajudar com os atendimentos.

A professora Thais Soprani Ayala e a Doutoranda Thais Caroline Schnauffer que abdicaram de um dia todo para estar ao meu lado realizando o teste Elisa, a ajuda de vocês foi imprescindível.

A Universidade Estadual do Oeste do Paraná, instituição pública com ensino admirável, onde consegui desenvolver esse estudo e também a obtenção do título de Mestra que sempre almejei.

Aos pacientes que confiaram a mim o cuidado da sua saúde bucal e estiveram presentes nos vários atendimentos que realizamos, sem vocês nada disso seria possível.

Obrigada a todos, de coração.

“Dai-me Senhor a serenidade necessária para aceitar as coisas que não posso mudar, coragem para mudar o que posso e sabedoria para saber a diferença.”

Reinhold Niebuhr

Efeito local da metformina gel 1% como adjuvante no tratamento periodontal de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II com periodontite. Estudo clínico randomizado duplo-cego.

RESUMO

A terapia periodontal eficaz pode ajudar a melhorar os níveis de glicose no sangue em pacientes com diabetes mellitus (DM), ainda não há um consenso sobre qual tratamento periodontal é o mais indicado em pacientes diabéticos. A metformina (MF) na terapia periodontal tem mostrado benefícios na redução na profundidade de sondagem e no ganho do nível de inserção clínica. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do gel de metformina 1% administrada localmente como adjuvante ao tratamento periodontal básico em pacientes com periodontite nos diferentes estados com diabetes mellitus tipo II, que faziam uso de metformina oral. Trata-se de um estudo clínico randomizado, paralelo, duplo-cego, com base clínica e laboratorial. Foram avaliados um total de 39 pacientes, divididos em dois grupos, **CM (n=20)**: Terapia periodontal com associação de metformina gel 1% e **SM (n=19)**: Terapia periodontal com associação de gel placebo. Os pacientes foram avaliados no período de 0, 3 e 6 meses, através dos seguintes exames: exames clínicos (profundidade clínica de sondagem, sangramento à sondagem, perda clínica de inserção e índice de placa), exames hematológicos (glicemia em jejum, hemoglobina glicosilada, creatinina e colesterol total e frações) e coleta do fluido crevicular gengival para avaliação da IL-17 por meio do Teste ELISA e para determinação da quantidade de fluido absorvido (mm²). Todos os dados foram analisados estatisticamente por meio do programa estatístico Bioestat@. As variáveis quantitativas foram avaliadas quanto ao pressuposto de normalidade (teste de Shapiro-Wilk). Nos casos em que o pressuposto estava de acordo, foi aplicado o teste ANOVA e posteriormente o Teste de Tukey. Nos casos em que os dados se encontraram em uma distribuição não normal, foi aplicado a comparação por meio do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dun, para a comparação das médias nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5%. Ambos os grupos reduziram significativamente a quantidade de placa, sangramento a sondagem e quantidade de fluido crevicular gengival em mm² (p<0,05) enquanto a profundidade clínica de sondagem reduziu significativamente (p<0,05) apenas no grupo CM. Quando avaliado as diferentes profundidades de sondagem, bolsas <5 e ≥ 5 mm reduziram significativamente (p<0,05) no grupo CM, enquanto no grupo SM reduziram significativamente apenas bolsas <5 mm. Os resultados dos exames hematológicos não apresentaram diferença estatística nesse período e o mesmo ocorreu com a quantidade de IL-17 presente no fluido crevicular gengival. De acordo com os resultados obtidos no presente estudo, a aplicação local do gel de metformina 1% em pacientes com PD e DM tipo II, foi efetivo quando associado ao tratamento periodontal básico sobre os parâmetros clínicos periodontais, comparado ao gel placebo.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo II, Periodontite, Metformina.

Local effect of 1% metformin gel as an adjuvant in the periodontal treatment of patients with type II diabetes mellitus with periodontitis. Double-blind randomized clinical trial.

ABSTRACT

Effective periodontal therapy can help improve blood glucose levels in patients with diabetes mellitus (DM), yet there is no consensus on which periodontal treatment is the most suitable for diabetic patients. Metformin (MF) in periodontal therapy has shown benefits in reducing probing depth and gaining clinical attachment level. The aim of this study was to evaluate the efficacy of 1% metformin gel administered locally as an adjunct to basic periodontal treatment in patients with periodontitis in different states with type II diabetes mellitus, who were using oral metformin. This is a randomized, parallel, double-blind, clinical and laboratory-based clinical study. A total of 39 patients were evaluated, divided into two groups, CM (n=20): Periodontal therapy with an association of 1% metformin gel and SM (n=19): Periodontal therapy with an association of placebo gel. The patients were evaluated at 0, 3 and 6 months, through the following exams: clinical exams (clinical probing depth, bleeding on probing, clinical attachment loss and plaque index), hematological exams (fasting glucose, glycosylated hemoglobin, creatinine and total cholesterol and fractions) and collection of gingival crevicular fluid for evaluation of IL-17 by means of the ELISA test and to determine the amount of fluid absorbed (mm²). All data were statistically analyzed using the statistical program Bioestat@. Quantitative variables were evaluated regarding the assumption of normality (Shapiro-Wilk test). In cases where the assumption was in agreement, the ANOVA test was applied and later the Tukey test. In cases where the data were found to be in a non-normal distribution, the comparison was applied using the non-parametric Kruskal-Wallis test followed by Dun's post-test, to compare the means in periods of 0, 3 and 6 months. In all tests, a significance level of 5% was adopted. Both groups significantly reduced the amount of plaque, bleeding on probing and the amount of gingival crevicular fluid in mm² (p<0.05) while clinical probing depth was significantly reduced (p<0.05) only in the CM group. When evaluating the different probing depths, pockets <5 and ≥ 5 mm reduced significantly (p<0.05) in the CM group, while in the SM group, only pockets <5 mm were significantly reduced. The results of the hematological exams did not show statistical difference in this period and the same occurred with the amount of IL-17 present in the gingival crevicular fluid. According to the results obtained in the present study, the local application of 1% metformin gel in patients with PD and type II DM was effective when associated with basic periodontal treatment on periodontal clinical parameters, compared to the placebo gel.

Keywords: Diabetes Mellitus type II, Periodontitis, Metformin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 - Dados Antropométricos dos pacientes com DM.....	26
Tabela 2 - Parâmetros periodontais clínicos dos pacientes com DMII em ambos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses.....	26
Tabela 3 - Número de sítios com bolsas < 5mm e ≥ 5 mm dos pacientes com Diabetes Mellitus em ambos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses.....	27
Tabela 4 - Quantidade de FCG em mm ² e expressão de IL-17 no FCG dos pacientes com DMII em ambos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses.....	27
Tabela 5 - Parâmetros Sanguíneos dos pacientes com Diabetes Mellitus em ambos os grupos nos períodos de 0 e 3 meses (GJ, HB, CN).....	27
Tabela 5 - Parâmetros Sanguíneos dos pacientes com Diabetes Mellitus em ambos os grupos nos períodos de 0 e 3 meses (CT, HDL, LDL).....	28
Tabela 6 - Parâmetros Sanguíneos dos pacientes com Diabetes Mellitus em ambos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses.....	29
Figura 1 - Seleção dos pacientes após aplicação dos critérios de exclusão.....	25
Figura 2 - Gráfico da expressão de IL-17 no FCG dos pacientes com DMII em ambos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses.....	28

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

CISOP	Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná
CM	Com Metformina
CN	Creatinina
CT	Colesterol Total
DM	Diabetes Mellitus
DMI	Diabetes Mellitus tipo I
DP	Doença Periodontal
FCG	Fluido Crevicular Gengival
GJ	Glicemia em Jejum
GM	Gel de Metformina
GP	Glicose pós-prandial
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HUOP	Hospital Universitário do Oeste do Paraná
IP	Índice de Placa
JCE	Junção Cimento-Esmalte
MF	Metformina
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NI	Nível de Inserção
PBS	Tampão Fosfato Salina
PCI	Perda Clínica de Inserção
PCS	Profundidade Clínica de Sondagem
PD	Periodontite
RG	Recessão Gengival
SM	Sem Metformina
SS	Sangramento a Sondagem
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Dissertação elaborada e formatada conforme
as normas das publicações científicas:

Brazilian Dental Journal

Disponível em:

<http://www.scielo.br/revistas/bdj/pinstruc.htm>

SUMÁRIO

1	Introdução.....	15
2	Objetivos.....	18
3	Metodologia.....	19
3.1	Comitê de ética.....	19
3.2	Desenho do estudo.....	19
3.3	Seleção dos pacientes.....	19
3.4	Cálculo amostral.....	19
3.5	Método de coleta de dados.....	20
3.6	Exame clínico e tratamento periodontal.....	20
3.7	Randomização e cegamento.....	21
3.8	Parâmetros clínicos avaliados.....	21
3.9	Exames hematológicos.....	22
3.10	Diagnóstico de resistência a insulina.....	22
3.11	Quantificação de citocinas do fluido crevicular gengival.....	22
3.12	Quantificação de fluido crevicular gengival absorvido mm ²	23
3.13	Processamento de dados.....	24
3.14	Análise estatística.....	24
4	Resultados.....	25
5	Discussão.....	30
6	Conclusão.....	33
7	Referências bibliográficas.....	34
8	Anexo 1: Parecer substanciado do CEP.....	38
9	Apêndice 1: Anamnese – Instrumento de coleta de dados.....	41
10	Apêndice 2: Periograma.....	43
11	Apêndice 3: Índice de placa (O’leary).....	44

CAPÍTULO I

Efeito local da metformina gel 1% como adjuvante no tratamento periodontal de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II com periodontite. Estudo clínico randomizado duplo-cego

Introdução

O diabetes mellitus (DM) é considerado um dos principais fatores de risco para a periodontite (PD). Os indivíduos diabéticos descompensados têm maior probabilidade de apresentar PD de gravidade aumentada, nesse sentido, a PD hoje é considerada uma complicação do diabetes. Não é apenas o controle glicêmico que se relaciona com a doença periodontal (DP), mas também as complicações microvasculares que mostram associações com a periodontite grave (KOCHER *et al.*, 2018).

Os principais tipos de DM são o tipo I e o tipo II. O diabetes do tipo I (DMI) é caracterizado como um distúrbio autoimune que afeta as células pancreáticas (PADHI; NAYAK; BEHERA, 2020), resultando na deficiência progressiva de insulina (HOOGWERF, 2020), enquanto o tipo II (DMII) é resultado do comprometimento das células beta pancreáticas que prejudicam a capacidade do uso da insulina. O DM tem uma série de complicações associadas, pois o açúcar elevado no sangue danifica órgãos e tecidos por todo o corpo. Quanto mais tempo o corpo lida com níveis elevados de açúcar no sangue, aumenta o risco de complicações adicionais. Complicações estas que podem ser microvasculares, como nefropatia, retinopatia, perda de visão e macrovasculares, como doenças cardíacas, ataque cardíaco, derrame e neuropatia, infecções e feridas com diminuição do processo cicatricial, infecções bacterianas e fúngicas, depressão e demência (PADHI; NAYAK; BEHERA, 2020).

O controle glicêmico está diretamente envolvido com o surgimento e agravamento das complicações diabéticas, tal como a DP, pois a glicose elevada aumenta a formação de AGEs (produtos finais de glicação avançada) que por sua vez, tem papel importante na patogenia dessas complicações (ALMEIDA *et al.*, 2015; BJERG *et al.*, 2018; KERBAUY *et al.*, 2008). Os AGEs, são basicamente a ligação de glicose a uma proteína e o exemplo mais comum é a hemoglobina glicosilada (HbA1c), utilizada para diagnóstico de DM. Uma vez formada essa ligação, os AGEs tornam-se irreversíveis e se mantêm ligados durante toda sua meia vida. No organismo, os AGEs interagem diretamente com o colágeno, formando colágenos estáveis resistentes a degradação enzimática normal, sendo assim, podem gerar modificações teciduais e os colágenos não degradados acumulam-se formando ateroma em pequenos e grandes vasos (KERBAUY *et al.*, 2008).

A PD é uma doença inflamatória crônica, que se inicia através do acúmulo de biofilme dental patogênico, acima e abaixo da margem gengival, ocorrendo uma disbiose microbiana e levando a uma resposta inflamatória destrutiva (SANZ *et al.*, 2018). É caracterizada por uma

inflamação mediada pelo hospedeiro associada a micro-organismos que resultam na perda de inserção periodontal (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

O diabetes tem um efeito negativo na saúde periodontal e esta, por sua vez, afeta o controle glicêmico e aumenta a ocorrência de complicações. A terapia periodontal eficaz pode ajudar a melhorar os níveis de glicose no sangue em pacientes com DM, e um controle melhorado da glicose no sangue pode diminuir o risco de início e desenvolvimento de PD (ZHANG *et al.*, 2020).

Não há um consenso sobre qual tratamento periodontal é o mais indicado em pacientes diabéticos, no entanto, o tratamento não-cirúrgico através de raspagem e alisamento radicular é considerado o tratamento tradicional. Ele envolve uma série de consultas com intervalos de uma semana ou mais, onde cada consulta geralmente envolve raspagem e alisamento radicular por quadrante ou sextante, dependendo da gravidade da doença. Sabe-se que o sucesso desse tratamento tradicional está relacionado a redução de patógenos periodontais favorecendo o aumento de bactérias benéficas (TOYAMA *et al.*, 2014).

A metformina (MF) é um dos agentes anti-hiperglicemiantes orais mais utilizados para tratamento do DMII. Atualmente é recomendado como terapia de primeira linha em pacientes com sobrepeso ou obesos com essa condição. Ela é uma bisguanida de segunda geração, com capacidade de diminuir os níveis de glicose do sangue e conseqüentemente a produção hepática de glicose. Tem como principal mecanismo de ação a atuação sobre a hepatocitocôndria, onde interfere no manuseio intracelular do cálcio, diminuindo a gliconeogênese e aumentando a expressão dos transportadores de glicose, o que por sua vez, leva ao declínio da produção hepática da glicose e à diminuição da resistência periférica à insulina. Promovendo assim, a redução dos níveis de glicose no sangue (NICOLINI *et al.*, 2019; PRADEEP *et al.*, 2013; PRADEEP *et al.*, 2015).

A MF também tem propriedades anti-inflamatórias e inibe a ativação induzida por IL-1 β de pró-fosfoquinases inflamatórias. Este medicamento demonstrou melhorar a atividade de fosfatase alcalina no tipo de osteoblastos MC3T3E1 e ajuda na produção de colágeno (tipo 1) no tipo de células UMR106 e MC3T3E1, facilitando assim a diferenciação de osteoblastos e formação óssea. Portanto, ao facilitar a diferenciação de osteoblastos, esse fármaco pode exibir um efeito favorável no osso alveolar, na PD (PANKAJ *et al.*, 2018).

De fato, tem sido mostrado que o maior benefício da MF na terapia periodontal está relacionado a redução na profundidade de sondagem (PS) e no ganho do nível de inserção (NI) clínica, maiores do que os grupos controle, sem MF (AKRAM; VOHRA; JAVED, 2018).

Apesar de existir um desenvolvimento progressivo de pesquisas associando gel de MF adjunto ao tratamento da PD, ainda há um número escasso de estudos que investigam a resposta desse gel em pacientes com alterações sistêmicas, como o DM. Estudos de Pradeep, *et al* (2013), Pradeep, *et al.* (2017) e Kurian, *et al.* (2018) mostraram resultados significativamente melhores nos grupos que recebem o gel de metformina (GM). No entanto, voluntários com DM ou imunocomprometidos, foram excluídos da pesquisa.

Objetivos

1. Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da MF gel 1% administrada localmente como adjuvante ao tratamento periodontal básico em pacientes com PD em diferentes estágios, portadores de DMII.

2. Objetivos específicos

1. Comparar a quantidade de IL-17 no fluido crevicular gengival (FCG) de pacientes com PD e DMII com e sem o uso de MF gel 1%.
2. Comparar a quantidade de FCG de pacientes com PD e DMII com e sem o uso de MF gel 1%.
3. Comparar os parâmetros clínicos da DP nos pacientes com PD e DMII com e sem o uso de MF gel 1%.
4. Avaliar diferentes profundidades de sondagem nos pacientes com PD e DMII com e sem o uso de MF gel 1%.
5. Analisar os parâmetros bioquímicos sanguíneos que poderiam estar associados às alterações periodontais e sistêmicas.

Metodologia

Comitê de ética:

De acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, relativa à pesquisa envolvendo seres humanos, foi submetido ao Comitê de Ética de Pesquisa em Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE e foi aprovado com o Parecer nº 5.333.897. Foi explicado a todos os pacientes ou acompanhantes/responsáveis pelos pacientes o objetivo e a natureza do estudo, sendo incluídos como participantes do estudo após a concordância e a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Desenho do estudo:

Trata-se de um estudo clínico randomizado, de caráter quantitativo, com base clínica e laboratorial, duplo-cego, paralelo, para análise da ação da MF gel 1% associada ao tratamento da DP de pacientes portadores de DMII que fazem uso de MF sistêmica, atendidos no ambulatório do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP) e Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná (CISOP) em Cascavel-PR.

Os pacientes examinados neste estudo foram apenas os diagnosticados e classificados previamente como portadores do quadro fisiopatológico de DMII por endocrinologistas da cidade de Cascavel-PR e que fazem uso de MF sistêmica.

Além do exame clínico, foi realizada a coleta do FCG e análise do histórico de saúde, considerando a possível associação da MF no auxílio do controle da DP.

Seleção dos pacientes:

Os grupos foram constituídos por pacientes com idade entre 18 e 70 anos, atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUOP e CISOP na cidade de Cascavel-PR, com diagnóstico de DMII (confirmado por endocrinologistas) e que fazem uso de MF oral.

Cálculo amostral:

Para o cálculo do tamanho da amostra, o número de pacientes está baseado na aplicação do Teste T para amostras independentes, com um poder de teste de 80% e um nível de significância de 5%, sendo estes dados baseados em estudo prévio (ZAMPIVA *et al.*, 2019), com uma amostra mínima de 36 pacientes. Para este estudo foram avaliados um total de 39 pacientes.

Método de coleta dos dados:**Critérios de inclusão:**

- Pacientes de ambos os sexos com PD estágios 1, 2, 3 ou 4, grau B ou C, apresentando sangramento à sondagem (SS) e inflamação gengival.
- Pacientes devem ser portadores do quadro fisiopatológico de DMII (diagnosticado por endocrinologistas) e que fazer uso de MF sistêmica.
- Pacientes que aceitem participar do estudo, assinando o TCLE.

Critérios de exclusão:

- Pacientes com história positiva nos últimos 6 meses de terapia antibiótica de amplo espectro, anti-inflamatórios esteroidais ou terapia imunossupressora nos 3 meses anteriores ao estudo.
- Grávidas ou lactantes.
- História de tratamento periodontal nos últimos 6 meses.
- Tabagismo ou abandono do hábito há menos de 5 meses
- Pacientes que possuam menos de 4 dentes ou apresentem dentes desalinhados na arcada dentária.

Exame clínico e tratamento periodontal:

O exame clínico foi realizado por um examinador previamente treinado e em condições ergonômicas e de iluminação adequadas para repetição intra e inter-examinador em relação ao posicionamento e inclinação da sonda milimetrada, bem como em relação à pressão a sondagem (que deve ser de, aproximadamente, 25 gramas). Foi realizado o periograma inicial, a coleta do FCG para análise da quantidade de fluido e de interleucina 17 (IL-17), bem como a análise de exames laboratoriais (baseline).

Após o exame clínico inicial, uma equipe previamente treinada realizou o tratamento periodontal básico incluindo orientação e motivação sobre higiene bucal (técnica modificada de Bass e fio dental), raspagem supra e subgengival, alisamento radicular e polimento coronal. Todos os pacientes receberam a mesma orientação de higiene oral, bem como a terapia de suporte, durante um período de 3 e 6 meses. 2 g de amoxicilina como profilaxia antibiótica 1 hora antes da consulta foi prescrita para todos os pacientes (LOPES *et al.*, 2017).

Randomização e Cegamento

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos, sendo o grupo 1 com associação do gel de metformina (CM) e o grupo 2 sem a associação da metformina sendo utilizado um gel placebo (SM).

Os géis eram idênticos, tanto em textura, cor e sabor, preparados em dois frascos iguais, identificados apenas como grupo 1 (G1) e grupo 2 (G2), sendo:

G1 = CM (n 20): Pacientes com PD estágios 1, 2, 3 ou 4, grau B ou C portadores de DMII com uso de MF oral e associação de GM 1% na terapia periodontal.

G2 = SM (n 19): Pacientes com PD estágios 1, 2, 3 ou 4, grau B ou C, portadores de DMII com uso de MF oral, sem a associação de GM 1% na terapia periodontal.

No grupo CM, sítios iguais ou maiores que 4 mm de PS foram tratados com GM a 1% injetada dentro da bolsa periodontal com auxílio de uma seringa luer lock (10 ml), o gel foi aplicado até preencher toda a extensão da bolsa. Já no SM, o gel placebo (sem adição de metformina) foi colocado também com o auxílio de uma seringa luer lock (10 ml) diretamente em bolsas periodontais com PS igual ou maior que 4 mm, todas as aplicações foram realizadas sob isolamento relativo. Os pacientes foram instruídos a não mastigar alimentos duros ou adesivos. Após 7 dias, os pacientes retornaram para reavaliação e nova orientação e motivação sobre higiene bucal. Após 3 e 6 meses, todos os pacientes foram reavaliados e realizado novo periograma, coleta FCG para análise da quantidade de fluido e de IL-17, bem como a análise de exames laboratoriais.

Parâmetros avaliados:

Em ordem sequencial e por conveniência foram avaliados:

- 1. Profundidade clínica de sondagem (PCS):** Distância da margem gengival (MG) até o fundo do sulco/bolsa com registro de presença ou ausência e mensurada em milímetros.
- 2. Sangramento a sondagem:** A cada três dentes, com intervalo de 30 segundos, aproximadamente, para registro do parâmetro que corresponde ao tempo de sondagem, com registro de presença ou ausência.
- 3. Perda clínica de inserção (PCI):** Distância da junção cimento-esmalte (JCE) até o fundo do sulco/bolsa, com registro de presença ou ausência e mensurada em milímetros. Obtida a partir da soma entre a recessão gengival (RG) e PCS, sendo: $(PCI = RG + PCS)$ – método utilizado em amplos estudos epidemiológicos, como o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) e estudo clínico

recente (TRAN *et al.*, 2013).

- 4. Índice de placa (IP):** O Índice de O’Leary é utilizado para fazer a contagem do biofilme dentário, o que facilita ao indivíduo visualizar suas deficiências de escovação, servindo assim como motivação. A execução do índice consiste na contagem do biofilme visível, por faces, de todos os dentes presentes (RIBEIRO *et al.*, 2006).

Grupos dentários e sítios avaliados:

Para os dois grupos, os dentes devem estar alinhados na arcada dentária, com pelo menos 4 dentes presentes, onde foram avaliados seis sítios por dente, sendo: mesiovestibular, vestibular e distovestibular; mesiolingual, lingual e distolingual.

Exames Hematológicos para Análise:

Foram solicitados ou coletados no prontuário eletrônico do Hospital Universitário (Tasy), os seguintes exames:

- Glicemia em jejum
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c)
- Creatinina
- Colesterol total
- HDL
- LDL

Diagnóstico de Resistência a Insulina:

A resistência a insulina foi avaliada usando o modelo descrito pelas diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016), utilizando o Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 28,9. Para cálculo do IMC, foi utilizada a calculadora online da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL).

Quantificação de citocinas no FCG:

1. Coleta do FCG

Foram selecionados quatro sítios de dentes diferentes, nas faces vestibular e lingual/palatina, com inflamação gengival e maior PCS detectada previamente. O fluido sulcular estagnado foi coletado com a introdução de um cone de papel absorvente esterilizado mantido durante 30 segundos nos sítios selecionados, sendo descartada as amostras contaminadas com sangue. Os cones contendo o fluido de sítios com as mesmas características de cada paciente foram acondicionados em um único tubo de *eppendorf* estéril e armazenados a -80°C.

2. Dosagem de IL-17 através do Teste Elisa

As amostras previamente coletadas em papel absorvente e congeladas a -80°C foram descongeladas e em seguida foi adicionado 500 μL de tampão fosfato salina (PBS) em cada tubo e mantido em repouso por 10 minutos. Após isso, as amostras foram centrifugadas a 10.000 rpm a 4°C e a citocina foi mensurada no sobrenadante.

Para a dosagem de IL-17 foi utilizado o kit *Human IL-17 ELISA kit* (Merck® RAB0262). A placa sensibilizada com anticorpo anti-IL17 humano e os reagentes foram retirados da geladeira e mantidos em temperatura ambiente para o ensaio. Brevemente, 100 μL de amostra ou padrão foram pipetados em cada poço e incubadas a temperatura ambiente por 2,5 horas. Após isso, os poços foram lavados 4 vezes com tampão de lavagem fornecidos pelo fabricante, em seguida foi adicionado anticorpo de detecção previamente diluído e então a placa foi novamente incubada a temperatura ambiente por 1 hora sob agitação.

Após a última incubação, os poços foram lavados novamente e então foi adicionado 100 μL de estreptavidina previamente diluída conforme instrução do fabricante, e a placa foi incubada por 45 minutos a temperatura ambiente sob agitação. Então, os poços foram lavados novamente com tampão de lavagem, e foi adicionado a cada poço 100 μL de solução substrato de TMB *one-step* fornecido pelo fabricante, a placa foi incubada por 30 minutos ao abrigo da luz, após então a adição da solução de parada em cada poço, foi realizada a leitura da placa em leitor de placa (Biotek®) em comprimento de onda de 450 nm.

As absorbâncias foram calculadas após o cálculo da curva padrão, e então os dados foram plotados no programa GraphPad Prism 8.0.2 e analisados através da análise de variância *Two-way anova*.

Quantificação de FCG absorvido em mm^2 :

As coletas de FCG foram realizadas nos mesmos quatro sítios selecionados na análise anterior, empregando-se cone de papel absorvente. A placa supragengival foi cuidadosamente removida. Após os sítios terem sido isolados com rolos de algodão e secos, os cones de papel foram inseridos abaixo da margem gengival por 30 segundos e, imediatamente, colocados em solução alcoólica de ninidrina a 0,2% (2,2-diidroxi-hidrindeno-1,3-diona) durante 1 minuto. Após secos, os cones foram fotografados de forma padronizada, analisados com software (Image Pro Plus® 4.5.0.29, Média Cybernetics, Silver Spring, MD, USA) para determinação da quantidade de fluido absorvido em mm^2 (LAGOS *et al.*, 2011).

Processamento dos dados:

Todos os dados obtidos foram classificados, codificados e registrados em tabelas previamente elaboradas. Na sequência, estas informações foram transcritas para o computador em planilhas do Microsoft Excel.

Análise estatística:

As variáveis quantitativas foram avaliadas quanto ao pressuposto de normalidade (teste de Shapiro-Wilk). Nos casos em que o pressuposto estava de acordo, foi aplicado o teste ANOVA e posteriormente o Teste de Tukey. Nos casos em que os dados se encontraram em uma distribuição não normal, foi aplicado a comparação por meio do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dun, para a comparação das médias dos períodos de 0, 3 e 6 meses, dentro de um mesmo grupo, para avaliar se houve ou não melhora dos parâmetros. Todos os dados foram analisados estatisticamente por meio do programa estatístico Bioestat@ – versão 5.3 (Instituto de Desenvolvimento Sustentável Mamirauá, AM, Brasil). Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5%.

Resultados

Durante o período entre abril de 2022 e março de 2023 foram examinados 65 pacientes com DMII. Após a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, 46 pacientes foram incluídos na pesquisa, destes, 7 desistiram durante o tratamento, sendo avaliados um total de 39 pacientes (Figura 1). Nenhum efeito adverso ou desconforto foi relatado em qualquer grupo.

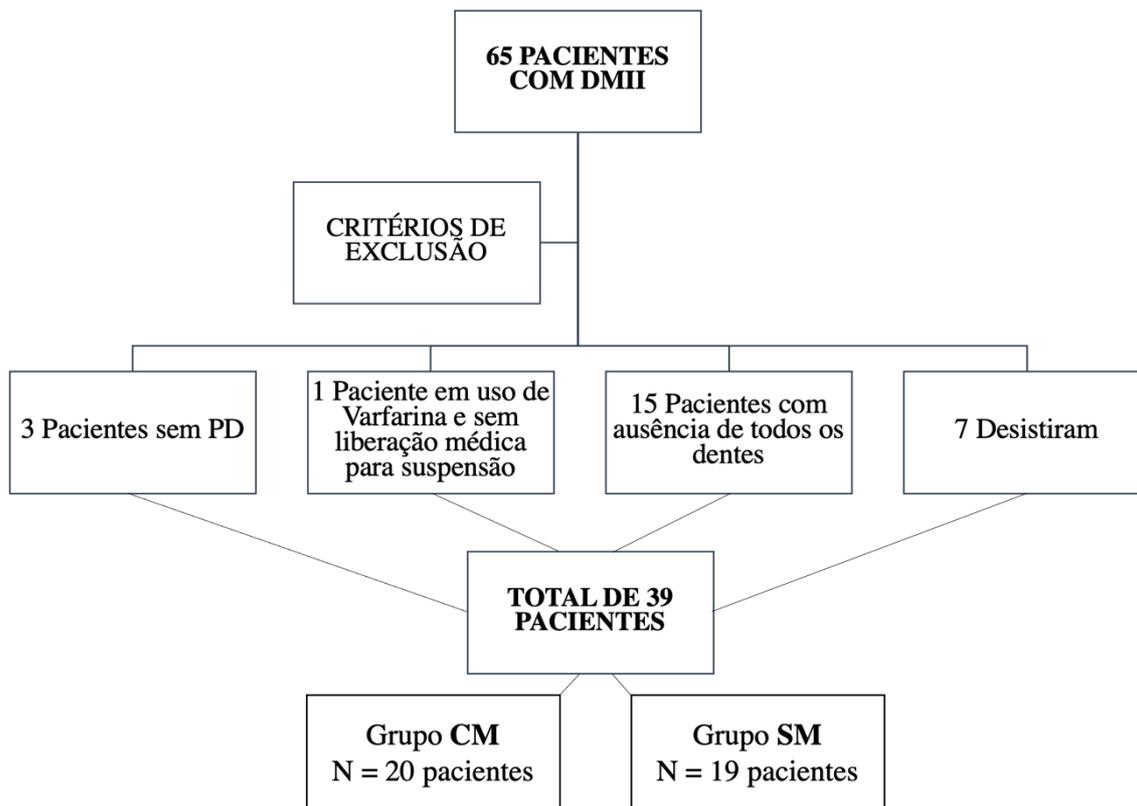


Figura 1: Seleção dos pacientes após aplicação dos critérios de exclusão.

Dos trinta e nove pacientes que completaram o estudo, 46,15% são mulheres e 53,85% homens, distribuídos homogeneamente entre os grupos, com idade média de 53,3 anos no grupo CM e 55,8 anos no grupo 2 no grupo SM (Tabela 1). Para o IMC, 74,35% dos pacientes tiveram diagnóstico de resistência à insulina (IMC > 28,9).

Todos os pacientes toleraram bem o gel, sem complicações ou reações adversas. Os tecidos moles cicatrizaram dentro dos limites normais e nenhuma diferença visual significativa foi observada.

Tabela 1 – Dados Antropométricos dos pacientes com DM

Grupos	Idade	Peso	Altura	Sexo	
CM	53.3 ± 11.2	90.2 ± 17.2	1.66 ± 0.08	F	9
				M	11
SM	55.8 ± 10.5	87.1 ± 16.2	1.66 ± 0.11	F	9
				M	10
p-valor	0.4781	0.5764	0.9879		

Ambos os grupos reduziram significativamente a quantidade de placa e o SS no período de 6 meses, no entanto a PCS reduziu significativamente apenas no grupo CM. Apesar da PCI ter reduzido em ambos os grupos, não foi estatisticamente significativa (tabela 2).

Tabela 2 - Parâmetros periodontais clínicos dos pacientes com DMII em ambos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Dados expressos em média ± desvio padrão

Grupos		SS (%)	PCS (mm)	PCI (mm)	IP (%)
CM	0	23.3 ± 24.2 A	2.3 ± 0.6 A	2.8 ± 0.9	83.7 ± 26.5
	3 meses	9.5 ± 9.5 B	2.2 ± 0.6 AB	2.8 ± 1.0	48.2 ± 23.5 #
	6 meses	5.8 ± 5.6 B	1.8 ± 0.5 B	2.4 ± 0.8	26.3 ± 24.5 #
	p-valor	p<0.05	p<0.05	0.3246	p<0.05
SM	0	17.7 ± 12.8 *	1.9 ± 0.4	2.3 ± 0.7	77.8 ± 22.9 A
	3 meses	9.9 ± 8.7 *#	1.9 ± 0.3	2.2 ± 0.7	47.3 ± 30.9 B
	6 meses	9.4 ± 8.9 #	1.7 ± 0.4	2.0 ± 0.7	37.4 ± 33.5 B
	p-valor	p<0.05	0.5748	0.5272	p<0.05

Letras diferentes, dados estatisticamente significantes. Teste Anova seguido do pós-Teste de Tukey (p<0.05).
#, Dados estatisticamente significantes. Teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dun (p<0.05).

Quando avaliado o número de sítios de diferentes profundidades de sondagem, foi possível observar que no grupo CM houve uma diminuição significativa no número de bolsas < 5mm e ≥ 5 mm após o período de 6 meses, enquanto no grupo SM houve uma diminuição significativa somente no número de bolsas < 5mm neste mesmo período (Tabela 3).

Tabela 3 – Número de sítios com bolsas < 5mm e ≥ 5 mm dos pacientes com Diabetes Mellitus em ambos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Dados expressos em média ± desvio padrão (intervalo interquartil)

Grupos		Bolsas < 5 mm	Bolsas ≥ 5 mm
CM	0	10.75 ± 13.6 [3.0-11.75] *	5.18 ± 6.0 [0-6.75] *
	3 meses	4.75 ± 5.5 [0-7.0] *, #	2.93 ± 3.6 [0-4.75] *, #
	6 meses	2.3 ± 3.0 [0-3.0] #	1.8 ± 2.7 [0-5.0] #
	p-valor	p<0.05	p<0.05
SM	0	5.68 ± 5.9 [1,25-9,0] *	2.0 ± 4.2 [0-2.75]
	3 meses	2.42 ± 2.6 [0,25-4,0] *, #	0.53 ± 0.8 [0-1.75]
	6 meses	1.78 ± 2.2 [0-2,75] #	0.28 ± 0.6 [0-0.75]
	p-valor	p<0.05	0.2515

*, #, Dados estatisticamente significantes. Teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dun (p<0.05).

Quando avaliada a quantidade de FCG por mm², observou-se uma redução significativa de fluido em ambos os grupos após o período de 6 meses (tabela 4). Já em relação a citocina IL-17 presente no FCG, não houve redução significativa em nenhum dos dois grupos (Tabela 4 e Figura 2).

Tabela 4 – Quantidade de FCG em mm² e expressão de IL-17 no FCG dos pacientes com DMII em ambos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Dados expressos em média ± desvio padrão.

Grupos		FCG (mm ²)	IL-17 (mm ²)
CM	0	783.3 ± 394.4 A	410.6 ± 7.2
	3 meses	360.8 ± 200.6 B	410.9 ± 7.9
	6 meses	236.9 ± 129.1 B	417 ± 9.8
	p-valor	p<0.01	0.2951
SM	0	817.4 ± 363.8 A	415.9 ± 20.5
	3 meses	352.7 ± 134.2 B	409.1 ± 4.0
	6 meses	271.5 ± 74.4 B	422.7 ± 23.9
	p-valor	p<0.01	0.5506

Letras diferentes, dados estatisticamente significantes. Teste Anova seguido do pós-Teste de Tukey (p<0.01).

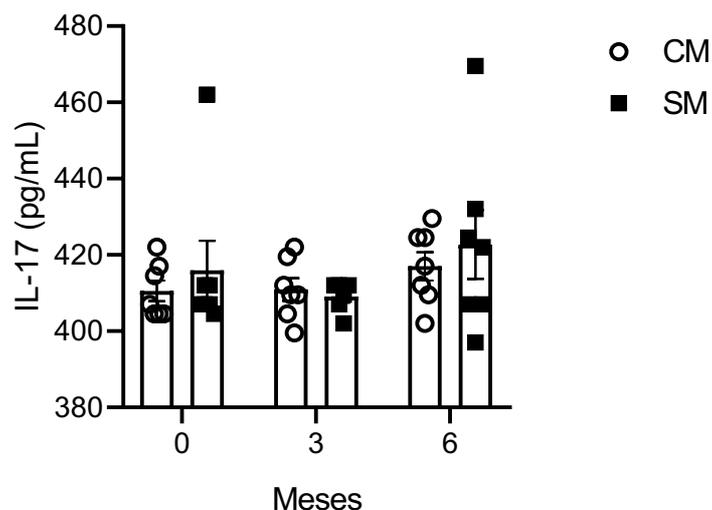


Figura 2: Gráfico da expressão de IL-17 no FCG dos pacientes com DMII em ambos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Dados expressos em média \pm desvio padrão.

Em relação aos parâmetros sanguíneos avaliados tanto no CM como SM, não houve alteração significativa em nenhum deles após o período de 6 meses (tabela 5 e 6).

Tabela 5 – Parâmetros Sanguíneos dos pacientes com Diabetes Mellitus em ambos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Dados expressos em média \pm desvio padrão

Grupos		Glicose Jejum	HbA1c	Creatinina
CM	0	159.1 \pm 51.5	8.2 \pm 1.4	0.92 \pm 0.4
	3 meses	175.1 \pm 60.8	8.1 \pm 1.4	0.92 \pm 0.3
	6 meses	136.3 \pm 57.0	7.9 \pm 1.4	1.4 \pm 1.9
	p-valor	0.0912	0.8653	0.5969
SM	0	155.2 \pm 59.3	8.2 \pm 1.7	0.85 \pm 0.3
	3 meses	148.2 \pm 53.2	7.8 \pm 1.6	0.87 \pm 0.2
	6 meses	127.4 \pm 49.9	7.4 \pm 1.5	0.95 \pm 0.4
	p-valor	0.2099	0.3720	0.7814

Tabela 6– Parâmetros Sanguíneos dos pacientes com Diabetes Mellitus em ambos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Dados expressos em média \pm desvio padrão

Grupos		Colesterol Total	HDL	LDL
CM	0	181.0 \pm 45.0	52.8 \pm 15.6	105.9 \pm 46.7
	3 meses	166.6 \pm 38.4	52.6 \pm 18.7	86.9 \pm 30.9
	6 meses	171.1 \pm 43.7	57.0 \pm 18.7	93.6 \pm 41.9
	p-valor	0.6067	0.7375	0.6071
SM	0	193.8 \pm 42.2	62.0 \pm 29.6	96.5 \pm 26.6
	3 meses	185.0 \pm 32.1	62.1 \pm 36.8	96.7 \pm 29.2
	6 meses	183.6 \pm 30.2	50.4 \pm 19.3	94.9 \pm 24.8
	p-valor	0.5797	0.8384	0.9818

Discussão

O presente estudo apresentou uma distribuição homogênea entre os gêneros, com uma média de idade equilibrada entre os grupos. O objetivo de qualquer terapia periodontal é a regeneração do tecido periodontal e da perda óssea alveolar causada pela PD. Um princípio fundamental da terapia medicamentosa é que o agente deve atingir o local de ação em concentração adequada para ser eficaz e ser mantido nesse local por um período adequado para permitir que o efeito ocorra (PATIL *et al.*, 2022). O estudo atual, considerou uma técnica de injeção subgingival direta para entregar a MF completamente dentro da bolsa periodontal, oferecendo vantagem de alta concentração no local alvo com dosagem reduzida, menos aplicações e alta aceitabilidade pelo paciente (PRADEEP *et al.*, 2013).

Estudos anteriores sobre o GM a 1% mostraram uma melhora favorável nos parâmetros clínicos, levando a redução da PCS e ganho de inserção clínica em um período de controle de 3 e 6 meses (PRADEEP *et al.*, 2013; PRADEEP *et al.*, 2016; PRADEEP *et al.*, 2017). No presente estudo observou-se redução significativa somente na PCS nos pacientes que receberam o GM 1%. No entanto, este estudo avaliou pacientes portadores de DM.

A condição hiperglicêmica, promovida pelo DM, pode levar ao comprometimento das funções imunológicas do hospedeiro, inibir a formação óssea e aumentar a liberação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 β e interleucina-6 (SUN *et al.*, 2020). Considerando as condições sistêmicas dos pacientes deste estudo, pacientes estes não incluídos em estudos anteriores, sabe-se que o DM gera um distúrbio inflamatório contribuindo para a inflamação sistêmica, podendo apresentar uma resposta mais lenta a terapia periodontal, quando comparado a pacientes sem alterações sistêmicas (TOYAMA *et al.*, 2014).

A preocupação deste estudo foi controlar a PD e melhorar os parâmetros clínicos. Nos primeiros 3 meses os parâmetros clínicos de PCS e PCI reduziram, mas não significativamente, enquanto o SS, IP e FCG reduziram significativamente neste período em ambos os grupos. Já no período de 6 meses, houve uma redução significativa na PCS somente no grupo CM, enquanto o SS, IP e FCG reduziram significativamente neste período também em ambos os grupos. Além disso, foi possível observar que o grupo CM reduz significativa o número de bolsas $< 5\text{mm}$ e $\geq 5\text{mm}$ após o período de 6 meses, enquanto o grupo SM reduz somente o número de bolsas $< 5\text{mm}$ significativamente, neste mesmo período. No estudo de Rao e colaboradores (2013) avaliaram GM 1% administrado localmente ao tratamento periodontal de fumantes com PD crônica e assim como neste estudo dividiram os pacientes em dois grupos. Eles observaram que o SS não apresentou diferença no início da pesquisa,

mas posteriormente diminuiu significativamente no grupo que recebeu o GM 1%, o que não ocorreu com o grupo placebo, sendo diferente deste estudo, o qual observou uma redução significativa em ambos os grupos.

É biologicamente plausível associar o DM a progressão da PD, uma vez que a formação de produtos finais de glicação avançada é uma consequência bem documentada da hiperglicemia crônica (NASCIMENTO *et al.*, 2018). Neste estudo foi possível avaliar que apesar de reduzir a inflamação em ambos os grupos, os parâmetros sanguíneos não reduziram significativamente, havendo uma tendência a diminuição nos exames de GJ, HbA1c, Colesterol Total e LDL. Lopes *et al.* (2017) realizaram um estudo avaliando o efeito do tratamento periodontal básico no controle glicêmico de pacientes com DMI e DMII. Os resultados mostraram que não houve uma diminuição significativa no nível de HbA1c ao final do 6º mês no grupo de pacientes com DMII, corroborando com os resultados do presente estudo.

Por outro lado, 74,35% dos pacientes apresentaram diagnóstico de resistência à insulina. Uma das principais causas da resistência à insulina é a obesidade, refletindo negativamente tanto no diabetes como na PD (LOPES *et al.*, 2017). Entretanto foi possível observar que o tratamento periodontal básico foi eficaz no controle da inflamação promovida pela PD, incluindo aqueles pacientes que apresentaram resistência a insulina.

Levando isso em consideração, é importante entender a possível relação entre o tratamento da PD e o controle metabólico do DM, pois o tratamento da PD desses pacientes pode causar uma redução dos mediadores solúveis responsáveis pela destruição do tecido periodontal e diminuir a resistência à insulina no tecido (BERNARDON *et al.*, 2016).

De acordo com a American Dental Association (ADA), a taxa de PD prevalente em diabéticos chega a 39% em maiores de 19 anos, considerando que existe um quadro grave de PD em pessoas com DM de longa duração e com mau controle glicêmico, foi sugerido que indivíduos com DM têm duas a três vezes mais chance de desenvolver doença periodontal em comparação com pacientes saudáveis (MEALEY e OATES, 2006).

A fisiopatologia da doença envolve a defesa imunológica do hospedeiro frente aos patógenos orais e à inflamação e destruição dos tecidos locais. A deficiência no controle clínico da doença provoca aumento de marcadores inflamatórios e sensibiliza, conseqüentemente, todo o organismo (MACHADO *et al.*, 2020). A perda óssea na PD ocorre através da ação dos osteoclastos, estudos sugerem que a IL-17 pode estimular células imunes inatas a produzir quimiocitocinas aumentando inflamação local, essa citocina possui uma potente atividade osteoclástica influenciando negativamente na PD (SUN *et al.*, 2020). Ao

avaliar a quantidade de IL-17 presente no FCG, observa-se que não houve redução significativamente estatística no período de 3 e 6 meses, em ambos os grupos. Dessa forma, pode-se afirmar que a MF não age diretamente sobre IL-17.

O ineficaz controle da placa bacteriana por parte do paciente acaba desencadeando o crescimento e proliferação de bactérias, dando origem ao biofilme. Caso os hábitos higiênicos não sejam realizados de maneira ideal, as espécies bacterianas induzem a produção de endotoxinas que causam irritação gengival, além de ativar mediadores inflamatórios (WADE, 2013). Considerando que o IP reduziu significativamente em ambos os grupos, assim como SS e FCG, ocorreu conseqüentemente a redução da inflamação.

Conclusão

De acordo com os resultados obtidos no presente estudo, pode-se concluir que ambos os tratamentos foram efetivos no controle de placa e na redução da inflamação e de bolsas rasas ($< 5\text{mm}$) em pacientes com PD e DMII no período de 6 meses. No entanto, o GM 1% foi mais efetivo na redução de bolsas mais profundas ($\geq 5\text{mm}$) nestes pacientes no mesmo período.

Estudos clínicos randomizados a longo prazo são necessários para demonstrar o efeito do gel de metformina, em diferentes concentrações do gel especificamente para pacientes com DMII.

Referências bibliográficas

AKRAM, Z.; VOHRA, F.; JAVED, F. Locally delivered metformin as adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontal defects: A systematic review and meta-analysis. **Blackwell Munksgaard**, v.0, p.1-9, 2018.

AL-HUSSAINI, H.; KILARKAJE, N. Trans-resveratrol mitigates type 1 diabetes-induced oxidative DNA damage and accumulation of advanced glycation end products in glomeruli and tubules of rat kidneys. **Toxicol Appl Pharmacol**, v.15, n. 339, p. 97-109, dez, 2018.

ALMEIDA, B. B. *et al.* Condições periodontais em portadores de diabetes mellitus atendidos no centro de referência sul fluminense de diabetes e hipertensão de vassouras-rj periodontal conditions in patients with diabetes mellitus attended in South Fluminense reference center for diabetes and hypertension of Vassouras-RJ. **Braz J Periodontol**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 4, p.14-26, dez, 2015.

BASCONES-MARTÍNEZ, A.; MUÑOZ-CORCUERA, M.; BASCONES-LLUNDAIN. J. Diabetes y periodontitis: una relación bidireccional. **Med Clin (Barc)**, v. 145, n.1, p. 31-35, set, 2015.

BECKLEN, A. *et al.* MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. **J. Dent. Res**, Washington, v. 86, n. 4, p. 347-351, 2007.

BERNARDON, P. *et al.* Effects of initial periodontal treatment in moderately compensated and decompensated type 2 diabetic patients. **BJMMR**, v. 13, p. 1-13, 2016.

BJERG, L. *et al.* Development of Microvascular Complications and Effect of Concurrent Risk Factors in Type 1 Diabetes: A Multistate Model From an Observational Clinical Cohort Study. **Diabetes Care**, v. 41, n. 11, p. 2297- 2305, ago, 2018.

BRITO, F. *et al.* Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, London, v. 25, n. 2, p. 239-245, fev, 2013.

COSTA, T. A. *et al.* Inflammation biomarkers of advanced disease in nongingival tissues of chronic periodontitis patients. **Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation**, v. 2015, mar, 2015.

EBERSOLE, J. L. *et al.* Cytokine gene expression profiles during initiation, progression and resolution of periodontitis. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v.41, n. 9, p. 853-861, set, 2014.

HOOGWERF, B. J. Type of diabetes mellitus: Does it matter to the clinician? **Cleveland Clinic Educational Foundation**, v. 87, n.2, p. 100-108, 2020.

KERBAUY, W. D. *et al.* Produtos finais de glicosilação avançada (age) e a exacerbação da doença periodontal em diabéticos – revisão de literatura advanced glycation end products (age) and the exacerbation of periodontal disease in diabetics patients – review. **R. Periodontia**, São José dos Campos, v. 18, n. 3, set, 2008.

KOCHER, T. *et al.* Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. **Blackwell Munksgaard**, v. 78, p. 59-97, 2018.

KURIAN, I. G. *et al.* Comparative evaluation of subgingivally-delivered 1% metformin and Aloe vera gel in the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis patients: A randomized, controlled clinical trial. **J Invest Clin Dent**. 2018.

LAGOS, M. L. P. *et al.* Keratinized gingiva determines a homeostatic behavior of gingival sulcus through transudation of gingival crevice fluid. **International Journal of Dentistry**, v. 10, p. 1155, 2011.

LIRA-JUNIOR, R.; FIGUEREDO, C. M.; Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions? **World J Gastroenterol**, v. 22, n. 35, p. 7963- 7972, ago, 2016.

LOPES, C. C. P. *et al.* Effect of basic periodontal treatment on glycemic control and inflammation in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: controlled clinical trial. **Jornal Public Health**, 2017.

MACHADO, V. *et al.* Periodontitis impact in interleukin-6 serum levels in solid organ - transplanted patients: A systematic review and meta-analysis. **Diagnostics**, v. 10, n. 4, p. 184, 2020.

MEALEY, B. L.; OATES, T. W. Diabetes Mellitus and periodontal diseases. **J Periodontol**, v. 77, p. 1289-1303, 2006.

NASCIMENTO, G. G. *et al.* Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. **Springer**. 2018

NASSAR, P. O. *et al.* One-stage full-mouth disinfection and basic periodontal treatment in patients with diabetes mellitus. **Journal of Public Health (Germany)**, v. 22, n. 1, p. 81–86, 2014.

NICOLINI, A. C. *et al.* Effect of adjuvant use of metformin on periodontal treatment: a systematic review and meta-analysis. **Springer Verlag**, 2019.

PADHI, S.; NAYAK, A. K.; BEHERA, A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. **Elsevier Masson SAS**, 2020.

PANKAJ, D. *et al.* Comparative evaluation of subgingivally delivered 1.2% rosuvastatin and 1% metformin gel in treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. **Journal of Periodontology**, v. 89, n. 11, p. 1318–1325, 2018.

PATIL, K. S. *et al.* Efficacy of 1,5% metformin gel as an adjuvant to scaling, root planning, and curettage for the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis patients. **Contemp Clin Dent**, v. 13, p. 18-23, 2022.

PIHLSTROM, B. L.; MICHALOWICZ, B. S.; JOHNSON, N. W. Periodontal diseases. **Lancet**, Minneapolis, v. 366, n. 9499, p. 1809-1820, Nov, 2005.

PRADEEP, A. R. *et al.* Efficacy of 1% Metformin Gel in Patients With Moderate and Severe Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Journal of Periodontology**, v. 88, n. 10, p. 1023–1029, 2017.

PRADEEP, A. R. *et al.* Efficacy of locally-delivered 1% metformin gel in the treatment of intrabony defects in patients with chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. **Journal of investigative and clinical dentistry**, v. 7, n. 3, p. 239–245, 2016.

PRADEEP, A.R. *et al.* Efficacy of Varying Concentrations of Subgingivally Delivered Metformin in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Journal of Periodontology**, v. 84, n. 2, p. 212–220, 2013.

PRADEEP, A.R. *et al.* Platelet-Rich Fibrin With 1% Metformin for the Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Journal of Periodontology**, v. 86, n. 6, p. 729–737, 2015.

RAO, D. N. *et al.* Locally delivered 1% metformina gel in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. **Journal of Periodontology**, v. 84, p. 1165-1171, 2013.

RIBEIRO, E. S. *et al.* Plaque index in pediatric dentistry: comparative study between PASS and the O’Leary Plaque Control Record. **International Journal Of Dentistry**, v. 1, n. 2, p. 43-47, 2006.

SANZ, M. *et al.* Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. 2, p. 138–149, 2018.

SHARMA, P. *et al.* A clinicoradiographic assessment of 1% metformin gel with platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular grade II furcation defects. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 21, n. 4, 2017.

SUN, X. *et al.* Alteration of salivary microbiome in periodontitis with or without type-2 diabetes mellitus and metformin treatment. **Scientific reports**, v. 10, p. 1-14, 2020.

TARIQ, M. *et al.* Treatment modalities and evaluation models for periodontitis. **Int J Pharm Investig**, New Delhi, v. 2, n. 3, p. 106-122, julho, 2012.

TETTAMANTI, L. *et al.* Prevalence of periodontal pathogens among Italian patients with chronic periodontitis: A retrospective study on 2992 patients. **ORAL & implantology**, Abingdon, v. 10, n. 1, p. 28, 2017.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMANN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, p. S149–S161, 2018.

TOYAMA, G. *et al.* Evaluation of different periodontal treatments modes for patients with type 2 diabetes mellitus. **Journal of Public Health (Germany)**, v. 22, n. 6, p. 529–534, 2014.

TRAN, D. T. *et al.* Assessing periodontitis in populations: A systematic review of the validity of partial-mouth examination protocols. **Jornal Clinical Periodontology**, v. 40, p. 1064-1071, 2013.

WADE, W. G. The oral microbiome in health and disease. **Pharmacol Res**, Londres, v. 69, n 1, p. 137–143, nov, 2013.

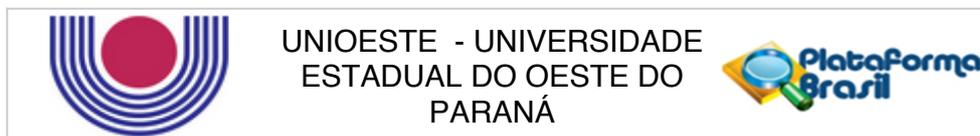
WANG, P. *et al.* Metformin induces osteoblastic differentiation of human induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 12, n. 2, p. 437–446, 2018.

ZAMPIVA, M. M. M. *et al.* Clinical Evaluation of Obesity In Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Periodontal Treatment: A Comparative Study. **Journal of the International Academy of Periodontology**, v. 21, n. 4, p. 132-138, 2019.

ZHANG, Rui *et al.* Metformin facilitates the proliferation, migration, and osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells in vitro. **Cell Biology International**, v. 44, n. 1, p. 70–79, 2020.

ANEXOS

Anexo 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: METFORMINA GEL NO TRATAMENTO PERIODONTAL DE PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO II COM PERIODONTITE.

Pesquisador: Patricia Oehlmeyer Nassar

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56765822.0.0000.0107

Instituição Proponente: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde CCBS - UNIOESTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.333.897

Apresentação do Projeto:

Tipo de estudo Trata-se de um estudo clínico randomizado, de caráter quantitativo, com base clínica e laboratorial, para análise da ação da metformina gel 1% associada ao tratamento da doença periodontal de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II que fazem uso de metformina sistêmica, atendidos no ambulatório do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP/UNIOESTE) em Cascavel.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Tendo em vista que estudos clínicos também indicaram que a metformina administrada localmente parece melhorar os parâmetros clínicos e radiológicos da periodontite crônica, tem-se como hipótese que a metformina gel 1% administrada localmente como adjuvante ao tratamento periodontal básico melhora os parâmetros clínicos periodontais, bem como a inflamação de pacientes com periodontite estágio 3 ou 4, grau B ou C, com diabetes mellitus tipo II.

Objetivo Primário:

O objetivo deste estudo será avaliar a eficácia da metformina gel 1% administrada localmente como adjuvante ao tratamento periodontal básico em pacientes com periodontite estágio 3 ou 4,

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069

Bairro: UNIVERSITARIO

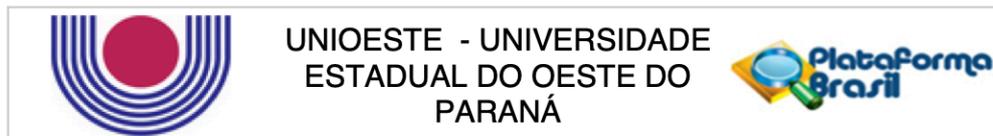
CEP: 85.819-110

UF: PR

Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3092

E-mail: cep.prppg@unioeste.br



Continuação do Parecer: 5.333.897

grau B ou C, portadores de diabetes mellitus tipo II.

Objetivo Secundário:

Os objetivos específicos deste estudo serão:- Comparar a quantidade de IL-17 no fluido crevicular gengival de pacientes com periodontite e diabetes mellitus com e sem o uso de metformina gel 1%.- Comparar a quantidade de fluido crevicular gengival de pacientes com periodontite e diabetes mellitus com e sem o uso de metformina gel 1%.- Comparar a prevalência e severidade da doença periodontal nos pacientes com periodontite e diabetes mellitus com e sem o uso de metformina gel 1%.- Analisar os parâmetros bioquímicos sanguíneos que poderiam estar associados às alterações periodontais e sistêmicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos que podem ocorrer durante os procedimentos aos quais serão submetidos estão relacionados à utilização de anestésicos locais, de rotina

no atendimento odontológico, caso seja relatado dor durante o exame clínico. Em relação aos riscos dos anestésicos, estes podem ser diminuídos pela avaliação de episódios anteriores de reações alérgicas ou alterações na pressão arterial e caso sejam relatadas alterações de qualquer natureza será encaminhado para avaliação médica e somente poderá participar do estudo quando houver autorização do profissional.

Benefícios:

Os benefícios serão estabelecer um tratamento periodontal eficiente em diabéticos, que é de suma importância, tanto para o controle e remissão da periodontite, assim como, para ajudar no controle metabólico dos diabéticos tipo II.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apresenta Relevância.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os termos obrigatórios.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado adequado do ponto de vista ético envolvendo seres humanos em

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069

Bairro: UNIVERSITARIO

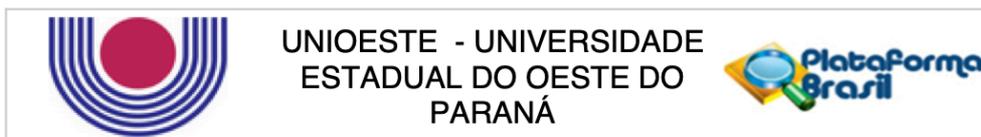
CEP: 85.819-110

UF: PR

Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3092

E-mail: cep.prppg@unioeste.br



Continuação do Parecer: 5.333.897

conformidade com as exigências deste Comitê.

Considerações Finais a critério do CEP:

Apresentar o Relatório Final na Plataforma Brasil até 30 dias após o encerramento desta pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1906571.pdf	15/03/2022 16:36:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de Pesquisa 1.pdf	15/03/2022 16:36:04	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Modelo de TCL 2.pdf	15/03/2022 14:28:29	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	10/03/2022 10:57:12	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	termo de compromisso.pdf	02/03/2022 13:33:16	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito
Declaração de concordância	termo de ciência do responsável pelo campo de estudo.pdf	02/03/2022 13:32:51	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo de autorização para o desenvolvimento de atividades.pdf	02/03/2022 13:32:17	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CASCADEL, 06 de Abril de 2022

Assinado por:
Dartel Ferrari de Lima
(Coordenador(a))

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069
Bairro: UNIVERSITARIO
UF: PR Município: CASCADEL
Telefone: (45)3220-3092
CEP: 85.819-110
E-mail: cep.prppg@unioeste.br

Apêndice 1**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS****QUESTIONÁRIO PROJETO DIABETES E TRATAMENTO DA DOENÇA PERIDONTAL
COM ASSOCIAÇÃO DE METFORMINA GEL 1%**

NOME:
TELEFONE ()

IDADE:

TEMPO DE INÍCIO DO DIABETES:

TRATAMENTO ATUAL DO DIABETES:

- ANTIDIABÉTICOS ORAIS () SIM // () NÃO. SE SIM, QUAIS:
- INSULINA () SIM // () NÃO. SE SIM, QUAIS TIPOS DE INSULINA UTILIZA:
QUAL A DOSAGEM DE INSULINA UTILIZADA:

EVIDÊNCIA DE COMPLICAÇÕES DO DIABETES:EVIDÊNCIA CLÍNICA DE PÉ DIABÉTICO:

- () AMPUTAÇÃO DE ARTELHOS, ANTEPÉ, PÉ OU PERNA DECORRENTE DE LESÃO POR DIABETES
- () LESÃO CRÔNICA (ULCERAÇÃO) DECORRENTE DE ALTERAÇÕES DIABÉTICAS
- () ALTERAÇÕES DA SENSIBILIDADE DOS PÉS (HIPOESTESIA, PARESETESIA) OU DOR NEUROPÁTICA
- () SEM NENHUMA EVIDÊNCIA DE LESÃO NEUROPÁTICA PELO DIABETES

EVIDÊNCIA DE RETINOPATIA DIABÉTICA:

- () AMAUROSE OU REDUÇÃO IMPORTANTE DA ACUIDADE VISUAL
- () RETINOPATIA AVANÇADA COM HISTÓRIA FOTOCOAGULAÇÃO A LASER PRÉVIA
- () RETINOPATIA SEM NECESSIDADE DE FOTOCOAGUAÇÃO A LASER
- () SEM RETINOPATIA
- () DESCONHECE

EVIDÊNCIA DE NEFROPATIA DIABÉTICA

- () INSUF RENAL CRÔNICA DIALÍTICA
- () IRC NÃO-DIALÍTICA
- () PROTEINÚRIA NEFRÓTICA OU NÃO NEFRÓTICA COM CLEARANCE RENAL NORMAL
- () MICROALBUMINÚRIA POSITIVA (NEFROPATIA INCIPIENTE)
- () SEM EVIDÊNCIA DE LESÃO RENAL
- () DESCONHECE

EVIDÊNCIA DE DOENÇA ATEROSCLERÓTICADOENÇA CARDÍACA

- () INSUFICÊNCIA CARDÍACA
- () IAM PRÉVIO OU ANGINA ESTÁVEL OU INSTÁVEL

() EVIDÊNCIA DE DOENÇA ISQUÊMICA CARDÍACA ASSINTOMÁTICA
(EVIDENCIADA POR TESTE ERGOMÉTRICO, CINTILOGRAFIA, ECOCARDIO COM
OU SEM STRESS, CATETERISMO)

() SEM EVIDÊNCIA DE DOENÇA CARDÍACA

() DESCONHECE

OUTROS SÍTIOS DE ATEROSCLEROSE

() AVC PRÉVIO OU AIT

() ESTENOSE OU PLACA EM CARÓTICAS (AVALIADAS POR DOPPLER)

() CLAUDICAÇÃO EM MEMBROS INFERIORES

() OUTROS SÍTIOS DE ATEROSCLEROSE:

TABAGISMO

() SIM

() NÃO

EXAME FÍSICO

PESO:

ALTURA:

LABORATÓRIO

GLICEMIA JEJUM:

GLICEMIA PRANDIAL:

HB GLICADA:

CREATININA:

COLESTEROL TOTAL E FRAÇÕES:

Apêndice 3**ÍNDICE DE PLACA: O'LEARY**

Dente	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
																
																
Dente	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38