

**UNIVERSIDADE PAULISTA  
PROGRAMA DE MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

**ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, PROSPECTIVO DE BOCA DIVIDIDA  
AVALIANDO O USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DA  
DOENÇA PERIODONTAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIOS**

**KELLY CRISTINE TARQUINIO MARINHO**

**SÃO PAULO  
2014**

**KELLY CRISTINE TARQUINIO MARINHO**

**ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, PROSPECTIVO DE BOCA DIVIDIDA  
AVALIANDO O USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DA  
DOENÇA PERIODONTAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado  
em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP,  
para obtenção do título de mestre em Odontologia.  
Orientador: Prof. Dr. Elcio Magdalena Giovani.

**SÃO PAULO  
2014**

Marinho, Kelly Cristine Tarquinio.

Estudo clínico, randomizado, prospectivo de boca dividida avaliando o uso da terapia fotodinâmica no tratamento da doença periodontal em pacientes transplantados renais. / Kelly Cristine Tarquinio Marinho. - 2014.

133 f. : il. color. + CD-ROM.

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista, São Paulo, 2014.

Área de Concentração: Diagnóstico Bucal.

Orientador: Prof. Dr. Elcio Magdalena Giovani.

1. Doença periodontal. 2. Terapia a laser de baixa intensidade.  
3. Terapia fotodinâmica. 4. Transplante de rim. I. Giovani, Elcio  
Magdalena (orientador). II. Título.

**KELLY CRISTINE TARQUINIO MARINHO**

**ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, PROSPECTIVO DE BOCA DIVIDIDA  
AVALIANDO O USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DA  
DOENÇA PERIODONTAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado  
em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP,  
para obtenção do título de mestre em Odontologia.

Aprovada em:

**BANCA EXAMINADORA**

\_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Prof. Elcio Magdalena Giovani  
Universidade Paulista – UNIP

\_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Prof. Renato Corrêa Viana Casarin  
Universidade Paulista – UNIP

\_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Prof. Antonio Olavo Cardoso Jorge  
Universidade Paulista UNIP

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a **DEUS** pela paz e sabedoria nos momentos mais difíceis da minha vida, por me dar forças para concluir a pesquisa.

Aos meus pais, **Ronei e Mara**, pelos esforços que não pouparam para minha educação, pela oportunidade de estudar e me aperfeiçoar, sempre me dedicando amor e apoio sem limites. Amo vocês.

À minha irmã **Karla**, pela compreensão nos momentos em que estive distante, pelo incentivo nos momentos de esgotamento e pelo carinho. Amo você.

Aos avós, **Anália, Helio e Valdice**, que em alguns momentos estiveram por perto, me dando coragem para a minha pesquisa. Ao meu avô **Sherlock Holmes**, *in memoriam*. Onde quer que esteja sei que está torcendo pela minha vitória.

Ao meu namorado **Marcos**, que sempre me apoiou e entendeu os momentos de ausência para conseguir terminar a pesquisa e os demais trabalhos. Caminhamos juntos até aqui e sei que sempre me dará apoio em tudo que fizer. Eu te amo.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Elcio Magdalena Giovani**, pela paciência, dedicação, orientação apropriada e valiosas sugestões para a elaboração da dissertação. Exemplo de profissionalismo, simplicidade, capacidade de ensino e seriedade.

**Aos professores Dr. Artur Aburad de Carvalhosa e Prof. Dr. Renato Corrêa Viana Casarin**, pelas sugestões apresentadas na banca de qualificação e disponibilidade em participar da mesma.

**Aos professores Dr. Antonio Olavo Cardoso Jorge e Prof. Dr. Renato Corrêa Viana Casarin**, pela disponibilidade em participar da banca de defesa.

**Aos meus amigos**, que sempre acreditaram no meu sucesso.

**Aos meus colegas de mestrado**, cada qual com sua qualidade, pelo carinho, amizade e cumplicidade.

**Aos professores do mestrado**, pelo convívio e ensinamentos diários, que me transmitiram segurança e conhecimento.

À **Profª Drª Sonia Maria R. Ribeiro de Souza**, pelos ensinamentos valiosos em suas aulas.

Às **Professoras Rosemary Batista, Setsuko Egashira e Ruth Andia-Merlin**, pelos momentos que passamos juntas, sabedoria na arte de ensinar e experiências que muito me acrescentaram no crescimento profissional e humano.

**Aos auxiliares da Clínica Odontológica da Universidade Paulista**, pelo carinho demonstrado e por colaborarem com os procedimentos da minha pesquisa. Em especial o funcionário **Wilson**, por sempre permitir meus atendimentos em diversos horários.

Aos pacientes do **Centro de Estudos e Atendimento a Pacientes Especiais (CEAPE- UNIP)**, pela colaboração e terem participado da pesquisa.

**Às funcionárias da Secretaria de Mestrado**, pela disponibilidade em ajudar.

**À CAPES PROSUP (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior)**, pela bolsa de estudos concedida.

**À Universidade Paulista- UNIP**. Orgulho-me de nela ter estudado desde a graduação.

*“Nunca ande pelo caminho traçado, pois ele conduz somente até onde os outros foram.”*

(Alexandre Graham Bell).

## RESUMO

**Objetivos:** O objetivo do estudo foi avaliar clinicamente e microbiologicamente a efetividade da terapia fotodinâmica (PDT) no tratamento da doença periodontal de pacientes transplantados renais. **Métodos:** Oito pacientes transplantados renais com doença periodontal atendidos no Centro de Estudo e Atendimento a Pacientes Especiais da Universidade Paulista - UNIP foram incluídos na pesquisa em acompanhamento de 3 meses. Os pacientes foram dispostos em 2 grupos: RAR - realizados raspagem e alisamento radicular nos dentes envolvidos, em suas faces comprometidas, com aparelho de ultrassom; RAR+PDT - o mesmo paciente, em que foi realizada a PDT nos dentes envolvidos, em suas faces comprometidas, no quadrante oposto (boca dividida), com azul de metileno 0,01% e laser vermelho de arseneto de gálio - alumínio, comprimento de onda 660 nm, potência 100 mW, em seis pontos por dente (40 s/ponto). Os parâmetros clínicos periodontais (Profundidade clínica de Sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), recessão gengival (REC), índice de placa boca toda (IPBT) e local (IP), índice de sangramento gengival boca toda (ISBT) e local (IS)) e os parâmetros microbiológicos (detecção de *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (TF) e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa)) foram mensurados no início, aos 45 dias e 3 meses após a terapia. Para os dados qualitativos foram utilizados teste Exato de Fisher e Qui-quadrado, e para os dados quantitativos foi utilizada ANOVA de medidas repetidas, adotando-se  $\alpha = 0,05$ . **Resultados:** Não houve diferença estatística significante entre os grupos RAR+PDT e RAR para PS, mas houve diferença estatística no tempo, independentemente do grupo, sendo que após 45 dias e 3 meses a PS foi estatisticamente inferior se comparada com a inicial, independentemente do grupo. Para as variáveis NIC e MG - JCE, não houve diferença estatística quanto à técnica utilizada; ao longo do tempo analisado, em relação aos IP e IS locais, não houve diferença em relação à técnica utilizada, porém houve diferença em função do tempo. Não houve diferença estatística entre o IPBT inicial e final, mas houve redução significante após 45 dias e 3 meses para o ISBT ( $p=0,01$ ). Não houve diferença na frequência de contagem bacteriana nos diferentes grupos, porém os patógenos Pg e Aa apresentaram maior frequência no 7º dia no grupo PDT. **Conclusão:** Houve melhora da PS após 45 dias e 3 meses, independentemente do grupo analisado, melhora dos IP e IS locais independentemente do tratamento realizado e redução do ISBT ao longo do tempo. A terapia proposta pode ser uma alternativa ao tratamento da doença periodontal nesse grupo de pacientes por não induzir à interação medicamentosa e ser eficaz no controle da doença periodontal.

**Palavras-chave:** Doença periodontal; terapia a laser de baixa intensidade; terapia fotodinâmica; transplante de rim.

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to evaluate clinical and microbiological effectiveness of photodynamic therapy (PDT) in the treatment of periodontal disease in kidney transplanted patients. **Methods:** Eight kidney transplanted patients treated at the Center of Study and Care of Special Patients of Universidade Paulista -UNIP, were included in the survey in a follow up of 3 months. Patients were arranged in two groups: SRP performed scaling and root planning in the teeth involved, committed in their faces, by ultrasound; SRP+PDT- in the same patient, which was held to PDT in the involved teeth, committed on their faces in the opposite quadrant, with 0.01% methylene blue and red laser gallium aluminum arsenide, wavelength 660 nm, power 100 mW, at six points per tooth (40 s / point). The clinical periodontal parameters (probing pocket depth (PPD), clinical attachment level (CAL), gingival recession (GR), full-mouth plaque index (FMPI) and plaque index (PI), full-mouth bleeding score (FMBS) and bleeding index (BI)) and microbiological parameters (detection of *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf) and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) were measured at baseline and at 45 days and 3 months after therapy. For qualitative data was used Fisher's exact test and Chi square test and quantitative data were analyzed using ANOVA for repeated measures, adopting  $\alpha = 0.05$ . **Results:** There was improvement in PPD after 45 days and 3 months regardless the group examined. There were no difference in function of time and technique with respect to CAL and GR; PI and BI showed improvement over time, regardless the technique used, and the site BI in the SRP+PDT group was lower when compared with the initial time the other times (45 days and 3 months), but these were similar while the SRP group had better outcomes at 45 days. Decreased the FMBS after 45 days and 3 months of treatment. There was no difference in the frequency of pathogens Pg, Aa, Tf in account to the different therapies at baseline, 3 months and 45 days, but there was a higher frequency of Aa and Pg on the 7th day of the PDT group. **Conclusion:** There was improvement in PPD after 45 days and 3 months regardless the group examined; PI and BI showed improvement over time, regardless the technique used; FMBS decreased over time. Photodynamic therapy may be an option for treatment of periodontal disease in renal transplanted patients, because there is no drug interaction and its effectiveness is similar to conventional therapy.

**Keywords:** periodontal disease; laser therapy of low intensity; photodynamic therapy; kidney transplant.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

- Figura 1.** Tubo de eppendorf
- Figura 2A e 2B.** Kit Qiagen® - QIAamp DNA Mini Kit, Hilden, Alemanha
- Figura 3.** Pipetas
- Figura 4.** Centrifuga Sigma®
- Figura 5.** Agitador tipo “vortex”
- Figura 6.** Termociclador
- Figura 7.** Transiluminador Kodak Gel Logic 212 / UV 21
- Figura 8.** Kit Dentobuff®
- Figura 9.** Ultrassom: Cavitron®, Dentsply®
- Figuras 10A e 10B.** Aparelho de laser Twinflex- 660 nm; 100 mW potência.
- Figura 11.** Profundidade clínica de sondagem (PS)
- Figura 12.** Coleta de material da bolsa mais profunda do elemento dental
- Figura 13.** Amostras colocadas em banho maria por 30 minutos à 56°C
- Figura 14.** Amostras colocadas em banho maria por 15 minutos à 95 °C
- Figura 15.** PCR para detecção de Pg
- Figura 16.** Fluxo salivar coletado
- Figuras 17A e 17B.** Capacidade tampão- comparação da cor do frasco com o manual do fabricante
- Figuras 18A e 18B.** Teste de pH salivar- pH fix 0-14, Germany
- Figura 19.** Aplicação de azul de metileno 0,01%
- Figura 20.** Tempo de escuro do corante - 5 minutos
- Figura 21.** Aplicação de laser terapêutico vermelho  $\lambda= 660$  nm
- Figura 22.** Aspecto final após lavagem com soro fisiológico 0,9%

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1.** Classificação dos estágios da Doença renal crônica.

**Quadro 2.** Achados do exame clínico e anamnese indicativos de risco para Doença cardiovascular

**Quadro 3.** Evidências de doenças cardiovasculares ou repercussão em órgão-alvo.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Classificação da pressão arterial para adultos maiores que 18 anos.

**Tabela 2.** Elementos clínicos que levam a suspeita de DM

**Tabela 3.** Valores de albumina utilizados para diagnóstico dos estágios de nefropatia diabética

**Tabela 4.** Valores preconizados para diagnóstico de DM tipo 2 e seus estágios pré-clínicos.

**Tabela 5.** Médias e desvio-padrão da profundidade clínica de sondagem (PS), nível de inserção (NIC) e MG-JCE (distância da margem gengival à junção cemento-esmalte) das diferentes técnicas no tempo inicial, após 45 dias e 3 meses.

**Tabela 6.** Médias e desvio-padrão do Índice de Placa (IP) e Índice de Sangramento (IS) local das diferentes técnicas no tempo inicial, após 45 dias e 3 meses.

**Tabela 7.** Médias e desvio-padrão do índice de placa e sangramento de boca toda (IPBT e ISBT) no tempo inicial, após 45 dias e 3 meses.

**Tabela 8.** Frequência (% dentro da técnica) da presença ou ausência bacteriana (Pg ou Aa) em função dos grupos (RAR+PDT e RAR) ao longo do tempo.

**Tabela 9.** Frequência (% dentro da técnica) da presença ou ausência bacteriana Tf em função dos grupos (RAR+PDT e RAR) ao longo do tempo.

## LISTA DE ABREVIATURAS

Aa- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*  
ABTO- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos  
AIT- Ataque Isquêmico Transitório  
AM- Azul de Metíleno  
AVC- Acidente Vascular Cerebral  
bp- pares de base  
BUN- Nitrogênio Ureico do Sangue  
CD3- Cluster of Differentiation 3  
CD4- Linfócito T auxiliar com superfície CD4  
CD8- Cluster of differentiation 8  
CE- Candidíase Eritematoso  
CEAPE- Centro de Estudos e Atendimento a Pacientes Especiais  
Clcr- Clearance da creatinina  
cm- centímetros  
CMV -Citomegalovírus  
CRP- Proteína C Reativa  
CsA- Ciclosporina A  
CTS- Capacidade Tampão da Saliva  
DAB- Departamento de Atenção Básica  
DCV- Doença Cardiovascular  
DF- Distrito Federal  
DM- Diabetes Mellitos  
DNA- Ácido Desoxirribonucleico  
DRC- Doença Renal Crônica  
EBV- Vírus Epstein Barr  
ECG- Eletrocardiograma  
EDTA- Ethylenediamine tetraacetic acid ou Ácido Etilenodiamino Tetra-acético  
EPI- Equipamento de Proteção Individual  
EUA- Estados Unidos da América  
FK- 506- Tacrolimus  
FS- Fluxo Salivar  
FSC- Fluido do Sulco Crevicular  
g- Grama  
GaAlAs- Arseneto de Gálio e Alumínio  
GaAs- Arseneto de Gálio  
GAD- Descarboxilase do ácido glutâmico  
GO- Crescimento Gengival  
H2O- Água  
HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica  
HbA1C- Hemoglobina Glicada  
HDLc- High Density Lipoproteins ou Lipoproteínas de Alta Densidade  
Hene- Hélio- Neônio  
HIV- Human Immunodeficiency Virus ou Virús da Imunodeficiênciá Humana  
HPV- Papiloma Vírus Humano  
HSV- Vírus Herpes Simples  
HVE- Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo  
IAM- Infarto Agudo do Miocárdio

IL-1 $\beta$ - interleucina- 1 $\beta$   
IL-6- Interleucina- 6  
IMC- Índice de Massa Corpórea  
IP- Índice de Placa  
IPBT- Índice de Placa de Boca Toda  
IS- Índice de Sangramento  
ISBT- Índice de Sangramento de Boca Toda  
J/cm<sup>2</sup>- joules por centímetro quadrado  
JCE- Junção Cemento Esmalte  
LDLc- Low Density Lipoproteins ou Lipoproteínas de Baixa Densidade  
LED- Light Emitting Diode ou Diodo emissor de luz  
LILT- Low Intensity Therapy ou Terapia a Laser em Baixa Intensidade  
LOA- Lesão de Órgão-alvo  
LPO- Leucoplasia Pilosa Oral  
Mg Cl<sup>2</sup>- Cloreto de Magnésio  
MG- Margem Gengival  
mg/dia- Miligramma por dia  
mg/dl- Miligramma por decilitro  
ml- Mililitro  
ml/min- mililitro por minuto  
mm- milímetros  
mmHg- Milímetro de Mercúrio  
MS- Ministério da Saúde  
mTor- Mammalian Target of Rapamycin ou Proteína Alvo da Rapamicina em Mamíferos  
mW- miliwatts  
NIC- Nível de Inserção Clínica  
Nm- nanômetros  
° C- Graus Celcius  
OKT3- Orthoclone OKT®3/ Muromonabe-Cd3  
PA- Pressão Arterial  
PCR- Polymerase Chain Reaction ou Reação em Cadeia da Polimerase  
PDT- Terapia Fotodinâmica ou Photodynamic Therapy  
Pg- *Porphyromonas gingivalis*  
Pmp- por milhão de população  
PR- Paraná  
PS- Profundidade Clínica de Sondagem  
PTH- Paratormônio  
RAR- Raspagem e Alisamento Radicular  
RCV- Risco Cardiovascular  
REC- Recessão Gengival  
rpm- Rotações por minuto  
RS- Rio Grande do Sul  
s- Segundos  
SAS- Secretaria de Atenção à Saúde  
SBC- Sociedade Brasileira de Cardiologia  
SBH- Sociedade Brasileira de Hipertensão  
SBN- Sociedade Brasileira de Nefrologia  
SP- São Paulo  
SUS- Sistema Único de Saúde

TBE- Tris/Borato/EDTA  
Tcr- Tacrolimus  
Tf- *Tanerella forsythia*  
TFG - Taxa de filtração glomerular  
TNF  $\alpha$ - Fator de necrose tumoral  $\alpha$   
TP- Tempo de Protrombina  
TS- Tempo de Sangramento  
TTG- Teste de Tolerância à Glicose  
TTPA- Tempo de Tromboplastina Parcial  
TX- Transplante  
UBS- Unidade Básica de Saúde  
UNIP- Universidade Paulista  
UV- ultravioleta  
W- Watts  
W/ cm<sup>2</sup>- Watts por centímetro quadrado  
 $\lambda$ - comprimento de onda  
ul- microlitros

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO-----	17
2. DESENVOLVIMENTO-----	19
2.1 REVISÃO DE LITERATURA-----	19
2.1.1. Fisiologia renal-----	19
2.1.2. Fatores de risco-----	24
2.1.2.1. Hipertensão arterial-----	24
2.1.2.2. “Diabetes mellitus”-----	28
2.1.3. Transplante renal-----	34
2.1.4. Imunossupressores-----	36
2.1.5. Lesões oportunistas-----	40
2.1.6. Hiperplasia gengival-----	41
2.1.7. Leucoplasia pilosa oral-----	45
2.1.8. Condição periodontal-----	46
2.1.9. Terapia fotodinâmica-----	52
2.1.10. Reação em cadeia da polimerase-----	57
2.2. OBJETIVOS-----	58
2.3. HIPÓTESES-----	58
3. MATERIAIS E MÉTODOS-----	58
4. RESULTADOS -----	79
5. DISCUSSÃO-----	83
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS-----	86
REFERÊNCIAS-----	88
ANEXOS-----	102

## 1. INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos multifuncionais especializados, responsáveis pela manutenção do equilíbrio eletrolítico e acidobásico, pela regulagem do volume dos fluidos corpóreo, pela excreção dos resíduos metabólicos e drogas, além de fazer parte da produção e do metabolismo de vários hormônios, incluindo a renina, eritropoietina e prostaglandinas, participando do controle da produção de células vermelhas e da ativação da vitamina D (SONIS, 1995; COSTA FILHO et al., 2007).

O transplante renal é, atualmente, a melhor opção terapêutica e de reabilitação para pacientes com insuficiência renal crônica em estágio terminal, seja de origem congênita ou por doenças infecciosas e/ou inflamatórias crônico-degenerativas. O paciente é conduzido a uma qualidade de vida melhor e a sua expectativa de vida acaba sendo prolongada a partir de enxerto de rim compatível, quando comparado àquele mantido cronicamente em diálise (SILVA E FIGUEIREDO, 1998).

As taxas de sobrevida das pessoas com transplante são elevadas, em decorrência do maior conhecimento do processo de rejeição, dos avanços nos métodos de prevenção, da melhoria do cuidado do paciente e do desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras para a prevenção da rejeição ao órgão transplantado. Em decorrência da imunossupressão os pacientes transplantados renais estão susceptíveis a infecções oportunistas devido à diminuição da expressividade dos linfócitos T (SILVA, 2000; GUDAPATI et al., 2002; COSTA FILHO et al., 2007).

A cavidade bucal pode sediar manifestações de doenças locais e sistêmicas nos pacientes transplantados renais sob efeito de terapia imunossupressora. As manifestações orais mais comuns são infecção herpética, candidíase, papiloma e leucoplasia pilosa (CARVALHO et. al., 2003).

A doença periodontal é uma resposta inflamatória decorrente da presença de biofilme dental na margem subgengival, sendo a resposta do hospedeiro à do biofilme e aos seus subprodutos. A inflamação conduz à formação de bolsa no tecido gengival, perda de inserção, destruição óssea e ultimamente uma possível perda do dente (BALATA et al., 2010).

O objetivo da terapia periodontal é a eliminação dos depósitos e nichos microbianos; dependendo do estado de imunidade dos pacientes, essas bactérias

podem invadir os tecidos periodontais, dificultando o reparo periodontal (CHAN e LAI, 2003).

A terapia periodontal convencional por meio da raspagem a alisamento radicular muitas vezes não é eficaz contra alguns patógenos periodontais devido à complexidade da anatomia radicular, bolsas periodontais profundas e dificuldade no controle do biofilme. Por isso, terapias adjuvantes são estudadas e discutidas para tratamento das lesões (ALMEIDA et al., 2006; ANDRADE, 2012).

A terapia fotodinâmica (PDT) consiste na associação de uma fonte de luz e um agente fotossensibilizante, e tem o objetivo de provocar necrose celular e morte microbiana (SILVA GARCEZ et al., 2006; BALATA et al., 2010).

O fotossensibilizador é administrado ao paciente e, por si só, não causa dano algum aos tecidos saudáveis ou doentes. Todavia, quando uma luz (laser ou LED) é aplicada nos tecidos que contêm a droga, esta é ativada e as células alvo são rapidamente destruídas, precisamente nos locais para onde a irradiação foi direcionada. Assim, uma aplicação cuidadosa do feixe de luz garantiria que a terapia atinja seletivamente os tecidos doentes (ZANIN e BRUGNERA, 2007).

Os lasers de baixa potência, quando utilizados nos parâmetros adequados para cada caso, induziriam efeitos analgésicos, anti-inflamatório e biomodulador, atuando sobre a microcirculação e atividade celular. Alguns efeitos clínicos dessa irradiação (redução de inflamações crônicas e aceleração da cicatrização) são explicados pelo fato desses lasers induzirem respostas fotobiológicas nas células irradiadas, graças a mudanças fotofísicas e/ou fotoquímicas em moléculas fotorreceptoras.

Em Odontologia, o emprego terapêutico dos lasers de baixa potência é conhecido pela sigla LILT (*Low Intensity Laser Therapy* ou Terapia a Laser em Baixa Intensidade). Dentre esses, os mais conhecidos e estudados no momento são os de diodo (GaAlAs ou GaAs), com comprimento de onda variando de 660 a 909 nanômetros (nm) e os de Hélio-Neônio (HeNe), com comprimento de onda de 632nm. Esses lasers atuam na faixa do vermelho e do infravermelho próximos do espectro eletromagnético (ANDRADE, 2012).

Estudos relataram que a LILT associada ao uso de corantes fotossensibilizadores, como o azul de metileno, foi útil no intuito de reduzir bactérias periodontopatogênicas em sítios com doença periodontal (CHAN, LAI, 2003; ALLISON et al., 2004; ALMEIDA et al., 2006; BALATA et al., 2010; NORO FILHO, 2012).

Ainda não existem parâmetros totalmente definidos para a aplicação desses lasers com as finalidades acima citadas. Isso reforça ainda mais a necessidade de futuras pesquisas sobre as diferentes energias e protocolos de uso dos lasers para aplicação clínica efetiva e segura.

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1. Revisão de literatura

#### 2.1.1. Fisiopatologia renal

Os rins são órgãos multifuncionais especializados, responsáveis pela manutenção do equilíbrio eletrolítico e ácido-básico, regulagem do volume dos fluidos corpóreo, excreção dos resíduos metabólicos e drogas, além de fazer parte da produção e metabolismo de vários hormônios, incluindo a renina, eritropoietina e prostaglandinas, participando do controle da produção de células vermelhas e ativação da vitamina D (SONIS, 1995; COSTA FILHO et al., 2007).

O néfron é a unidade funcional do rim, sendo subdividido anatomicamente em glomérulo, túbulo contornado proximal, alça de Henle, túbulo contornado distal e ducto coletor. O sangue entra sob pressão no glomérulo, através de uma arteriola aferente e sai através de uma arteriola eferente. O glomérulo é uma rede de capilares, na qual a pressão do sangue cria um fluido para ser filtrado na cápsula de Bowman. Esse fluido progride para o interior do túbulo proximal, onde de 80% a 90% do filtrado, contendo glicose, sódio e aminoácidos, dentre outros, é reabsorvido pelos capilares justaglomerulares, onde há maior quantidade de água, e o filtrado daí segue para a alça de Henle, onde mais água e sódio são reabsorvidos pelos capilares. O processo continua no túbulo distal e ducto coletor, com ajustes finais nos níveis de sódio e água, tendo como resultado final a urina (SONIS, 1995).

A insuficiência renal é identificada pelos sintomas clínicos e avaliação laboratorial. Os principais indicadores laboratoriais são o nitrogênio ureico do sangue (BUN) e a creatinina, que tem a sua eliminação diminuída pelos rins e o seu nível sérico aumentado. A elevação do nitrogênio ureico do sangue (BUN) é descrita como azotenia e, quando associada a sinais e sintomas clínicos adversos, é denominada de uremia (SONIS, 1995). Esses pacientes são anêmicos, devendo ser solicitado um

hemograma completo para verificar o grau da anemia e uma avaliação do tempo de sangramento (TS) que costuma estar prolongado, embora habitualmente a contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial (TPP) se apresentam dentro dos valores normais (COSTA FILHO et al., 2007; ANDRADE et al., 2009).

Pacientes que se submeterão a um transplante devem ter todas as possíveis fontes de infecções orais eliminadas para a cirurgia; nas situações em que o prognóstico de um dente, em longo prazo, é incerto, deve ser extraído (VACHHARAJANI et al., 2003; SPOLIDORIO et al. 2006). Deve ser evitado tratamento odontológico eletivo durante os primeiros seis meses pós-transplante (VALENTE, 2003).

O fósforo é um sal mineral vital para as funções básicas do organismo. O seu principal papel, em conjunto com o cálcio, está na formação e na manutenção dos ossos e dentes; 85% do nosso fósforo encontra-se armazenado nos ossos. O mineral é igualmente importante na função dos músculos, no controle do pH sanguíneo, na geração de energia e na produção de hormônios. Quando falamos em controle do metabolismo do fósforo, obrigatoriamente temos que pensar no controle do metabolismo dos ossos. A relação é complexa e envolve vários mecanismos, entre eles:

- Vitamina D
- PTH (hormônio produzido nas glândulas paratireoides)
- Concentração sanguínea de cálcio
- Função renal
- Concentração sanguínea de fósforo

### **Vitamina D**

A vitamina D pode ser obtida por duas vias:

- 1- Produzida na pele a partir da exposição solar.
- 2- Absorvida pela alimentação.

O problema é que ambas as vias produzem apenas a forma inativa da vitamina D. Para que ela consiga exercer suas funções no corpo, é imprescindível a ativação

pelos rins. Portanto, no final das contas, a vitamina D importante é vitamina D ativa, produzida pelos rins (PINHEIRO, <http://www.mdsaudade.com/>).

Pacientes com insuficiência renal crônica apresentam rins doentes que, entre outras falhas, não são capazes de produzir vitamina D ativa suficiente. A principal função da vitamina D é manter as concentrações de cálcio e fósforo normais no osso, mantendo-o saudável e forte. A vitamina D inibe a produção do PTH, hormônio que contribui para a desmineralização dos ossos. O principal efeito adverso do tratamento com vitamina D é o aumento dos níveis sanguíneos de fósforo. Portanto, para se usar essa classe de drogas, é preciso estar com o fósforo bem controlado.

### **Paratireoides e paratohormônio (PTH)**

As paratireoides são quatro pequenas glândulas localizadas sobre a tireoide. As paratireoides produzem um hormônio chamado PTH, responsável pelo controle dos níveis sanguíneos de cálcio, fósforo e vitamina D. O PTH age retirando cálcio dos ossos, aumentando a eliminação renal de fósforo e estimulando a produção renal de vitamina D ativada (PINHEIRO, <http://www.mdsaudade.com/>).

A falta de vitamina D e o excesso de fósforo no sangue que ocorrem na insuficiência renal estimulam a produção de PTH. O problema é que, com rins doentes, por mais que haja PTH, não há como produzir vitamina D ou excretar fósforo na urina. A única ação que o PTH consegue exercer é retirar o cálcio do osso. Como o fósforo não baixa e os níveis de vitamina não sobem, as paratireoides ficam estimuladas indefinidamente, levando a um quadro que chamamos de hiperparatireoidismo. O paciente com insuficiência renal não produz vitamina D suficiente para manter seus ossos saudáveis; produz um excesso de PTH que leva à desmineralização dos ossos (PINHEIRO, <http://www.mdsaudade.com/>).

### **Fósforo**

Quando o rim começa a ficar doente, a excreção de fósforo na urina passa a falhar. Nesse momento, a produção de PTH sobe, agindo na parte do rim que ainda funciona. Com mais PTH na circulação, o fósforo volta a cair, retornando a níveis normais. Porém, o osso já está sofrendo. Mesmo em fases iniciais da doença renal, quando a creatinina ainda é baixa, o paciente tem a doença óssea porque precisa de níveis de PTH mais elevados para manter o fósforo controlado. Portanto, o controle

do fósforo deve ser iniciado nas fases iniciais da insuficiência renal, quando a função está abaixo dos 60 ml/min (PINHEIRO, <http://www.mdsaudade.com/>).

A elevação do fósforo no sangue (hiperfosfatemia) causa elevação do PTH que, junto com a insuficiência de vitamina D, causa grave lesão nos ossos. Essa doença se chama osteodistrofia renal. Quando em excesso, o fósforo sanguíneo liga-se ao cálcio circulante, formando o fosfato de cálcio, substância insolúvel que se precipita nos vasos sanguíneos. O resultado final é a calcificação desses vasos, obstruindo o fluxo de sangue. Por isso, as principais causas de morte em pacientes com insuficiência renal são as doenças cardiovasculares, como infarto e AVC (Acidente vascular cerebral) (PINHEIRO, <http://www.mdsaudade.com/>).

Quantifica-se a função renal utilizando-se parâmetros relativos à função excretória, são eles: ureia (valor normal da ureia é 20-40 mg/dl), creatinina plasmática (valores referenciais para homens devem estar abaixo de 1,4 mg/dl e para mulheres abaixo de 1,2 mg/dl) e clearance de creatinina (valor normal é de 80-150 ml/min) (ENGEL & ENGEL, 2008).

Existem diferentes fórmulas empregadas para estimar o clearance da creatinina (Clcr) a partir da creatinina sérica. A equação mais simplificada e conhecida é a Equação de Cockcroft-Gault:

$$\text{Ccr ml/in} = (140-\text{idade}) * \text{peso} * (0,85, \text{se mulher})$$

$$\frac{72 * \text{Cr sérica (mg/dl)}}{}$$

A filtração glomerular, estimada pela depuração de creatinina, deve ocorrer pelo menos uma vez ao ano nos pacientes de risco no estágio 0 e 1, e semestralmente no estágio 2 da Doença renal crônica (DRC). A avaliação trimestral é recomendada para todos os pacientes no estágio 3, para aqueles com declínio rápido da filtração glomerular (acima de 4ml/min/1,73m<sup>2</sup>/ano), nos casos nos quais houve intervenções para reduzir a progressão ou exposição a fatores de risco para perda da função aguda e quando se detectam fatores de risco para progressão mais rápida. Os pacientes nos

estágios 4 e 5 apresentam risco maior de deterioração da função renal e devem OBRIGATORIAMENTE ser encaminhados ao nefrologista (BRASIL, 2006) (quadro 1).

**Quadro 1. Classificação dos estágios da doença renal crônica.**

Estágio	Função renal	Clcr (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
0	Grupo de risco: sem lesão renal função normal.	> 90
1	Lesão renal (microalbuminúria, proteinúria), função preservada, com fatores de risco	> 90
2	Lesão renal com insuficiência renal leve	60-89
3	Lesão renal com insuficiência renal moderada	30-59
4	Lesão renal com insuficiência renal severa	15-29
5	Lesão renal com insuficiência renal terminal ou dialítica	< 15

**Fonte:** SBN, 2006.

As doenças renais são a nona principal causa de morte nos EUA (Estados Unidos da América). Diabetes e hipertensão arterial aumentam o risco de doença renal e são as causas mais comuns de insuficiência renal. Qualquer doença que afeta os vasos sanguíneos, incluindo diabetes, hipertensão arterial e aterosclerose, afetaria a função renal. Doenças e infecções em outras partes do corpo igualmente apresentam risco de provocar distúrbio renal. Como lesões renais causam risco de vida, qualquer doença ou distúrbio que tem possibilidade de afetar o rim merece atenção imediata. Doenças renais com frequência não causam sintomas até provocarem lesões avançadas, e evoluiriam para insuficiência renal, que é fatal, a não ser que o paciente seja submetido a diálise ou a um transplante de rim (American Association for Clinical Chemistry, 2012).

O vírus da hepatite C é comumente encontrado em pacientes na fase final da doença renal, afetando a sobrevida de pacientes em diálise e transplantados renais, apresentando alta prevalência nesses indivíduos, principalmente nos países desenvolvidos (BRASIL, 2013).

## 2.1.2. Fatores de risco

### 2.1.2.1. Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial – PA (PA  $\geq 140 \times 90 \text{ mmHg}$ ) (Tabela 1). É associada, frequentemente, às alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e às alterações metabólicas, com aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

**Tabela 1. Classificação da pressão arterial para adultos maiores de 18 anos.**

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe	130 – 139	85 – 89
Hipertensão estágio 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensão estágio 2	160 – 179	100 – 109
Hipertensão estágio 3	$\geq 180$	$\geq 110$

Fonte: (SBC; SBH; SBN, 2010).

Nota: Quando as pressões sistólica e diastólica estiverem em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da pressão arterial.

A hipertensão arterial resulta de qualquer forma de doença renal que diminui o número de néfrons funcionantes, levando à retenção de sódio e água. A detecção precoce do dano renal associado à hipertensão é essencial à profilaxia da progressão da lesão renal, devendo incluir avaliação da creatinina sérica, exame de urina e, como complemento, ultrassonografia de rins e vias urinárias para detecção de doença renal obstrutiva, doença policística renal e determinação do tamanho renal. Pequenas elevações de creatinina significariam perdas funcionais renais significativas. Os níveis de pressão devem ser reduzidos para 130/85 mmHg (ou 125/75 mmHg), principalmente em pacientes com proteinúria superior a 1 grama em 24 horas, utilizando-se a terapêutica anti-hipertensiva necessária (Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, 1999).

Além de ser causa direta de cardiopatia hipertensiva, é fator de risco para doenças decorrentes de aterosclerose e trombose, que se manifestam, predominantemente, por doença isquêmica cardíaca, cerebrovascular, vascular periférica e renal. Em decorrência de cardiopatia hipertensiva e isquêmica, é fator etiológico de insuficiência cardíaca. A multiplicidade de consequências coloca a HAS na origem de várias doenças crônicas não transmissíveis e, portanto, caracteriza-a como uma das causas de maior redução da expectativa e da qualidade de vida dos indivíduos (DUNCAN; SCHMIDT; GIUGLIANI, 2006).

Para a estratificação de risco cardiovascular (RCV) recomenda-se a utilização do escore de Framingham. A estratificação tem como objetivo estimar o risco de cada indivíduo sofrer uma doença arterial coronariana nos dez anos seguintes. A estimativa se baseia na presença de múltiplos fatores de risco, como sexo, idade, níveis pressóricos, tabagismo, níveis de HDLc e LDLc (*Low Density Lipoproteins* ou lipoproteínas de baixa densidade- “mau colesterol” e *High Density Lipoproteins* ou lipoproteínas de alta densidade- “bom colesterol”) (quadro 2). A partir da estratificação de risco, selecionam-se indivíduos com maior probabilidade de complicações, os quais se beneficiarão de intervenções mais intensas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010).

**Quadro 2. Achados do exame clínico e anamnese indicativos de risco para doença cardiovascular**

Baixo risco/Intermediário	Alto risco
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabagismo</li> <li>• Hipertensão</li> <li>• Obesidade</li> <li>• Sedentarismo</li> <li>• Sexo masculino</li> <li>• História familiar de evento cardiovascular prematuro (homens &lt;55 anos e mulheres &lt;65 anos)</li> <li>• Idade &gt;65 anos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidente vascular cerebral (AVC) prévio</li> <li>• Infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio</li> <li>• Lesão periférica – Lesão de órgão-alvo (LOA)</li> <li>• Ataque isquêmico transitório (AIT)</li> <li>• Hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE)</li> <li>• Nefropatia</li> <li>• Retinopatia</li> <li>• Aneurisma de aorta abdominal</li> <li>• Estenose de carótida sintomática</li> <li>• Diabetes mellitus</li> </ul>

Fonte: (BRASIL, 2010).

Se o usuário apresenta apenas um fator de risco baixo/intermediário, não há necessidade de calcular o escore, pois ele é considerado como baixo RCV. Se apresentar ao menos um fator de alto RCV, também não há necessidade de calcular o escore, pois esse paciente já é considerado como alto RCV. Haverá o cálculo quando o usuário apresentar mais de um fator de risco baixo/intermediário. Na segunda etapa, serão avaliados idade, exames de LDLc, HDLc, PA e tabagismo. A terceira etapa se estabelece uma pontuação e, a partir dela, obtém-se o risco percentual de evento cardiovascular em dez anos para homens e mulheres.

O escore de Framingham é ferramenta útil e de fácil aplicação no cotidiano. Ele classifica os indivíduos por meio da pontuação nos seguintes graus de risco cardiovascular (BRASIL, 2010) e auxilia a definição de condutas:

- Baixo Risco – quando existir menos de 10% de chance de um evento cardiovascular ocorrer em dez anos. O seguimento dos indivíduos com PA limítrofe poderá ser anual, após orientá-los sobre estilo de vida saudável;
- Risco Intermediário – quando existir 10% – 20% de chance de evento cardiovascular ocorrer em dez anos. O seguimento dos indivíduos com PA limítrofe poderá ser semestral, após orientações sobre estilo de vida saudável e, se disponível na UBS (Unidade Básica de Saúde) ou comunidade e se desejo da pessoa, encaminhamento para ações coletivas de educação em Saúde;
- Alto Risco – quando existir mais de 20% de chance de evento cardiovascular ocorrer em dez anos ou houver a presença de lesão de órgão-alvo, como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral/ ataque isquêmico transitório (AVC/AIT), hipertrofia ventricular esquerda, retinopatia e nefropatia. O seguimento dos

indivíduos com PA limítrofe de alto risco poderá ser trimestral, após orientações sobre estilo de vida saudável e, se disponível na UBS ou comunidade e, se desejo da pessoa, encaminhamento para ações coletivas de educação em Saúde.

A HAS tem alta prevalência e baixas taxas de controle. A mortalidade por doença cardiovascular (DCV) aumenta progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75 mmHg de forma linear, contínua e independente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à elevação da PA (54% por acidente vascular encefálico e 47% por doença isquêmica do coração), ocorrendo a maioria delas em países de baixo e médio desenvolvimento econômico e mais da metade em indivíduos entre 45 e 69 anos (WILLIAMS, 2010).

O tabagismo, do mesmo modo, aumenta o risco de complicações cardiovasculares secundárias em hipertensos e aumenta a progressão da insuficiência renal. Além disso, a cessação do tabagismo diminuiria rapidamente o risco de doença coronariana entre 35% e 40% (KAPLAN, 2010).

A presença de proteinúria leve a moderada no sedimento urinário é, geralmente, secundária à repercussão de hipertensão sobre os rins. Proteinúria mais acentuada, leucocitúria e hematúria (excluídas outras causas), especialmente se acompanhadas dos cilindros correspondentes, indicam hipertensão grave ou hipertensão secundária à nefropatia. A dosagem do colesterol e da glicemia visa detectar outros fatores que intensificam o risco cardiovascular da hipertensão. A HAS secundária possui causa definida, que é tratável e/ou curável, acometendo menos de 3% dos hipertensos. A correta avaliação desses pacientes é fundamental, pois determinaria a interrupção dos anti-hipertensivos. As causas mais comuns de HAS secundária estão vinculadas aos rins (parenquimatosas, arterial ou obstrutiva) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2011).

As causas de HAS secundária se dividem em categorias:

- Causas renais: rim policístico, doenças parenquimatosas.
- Causas renovasculares: coarcação da aorta, estenose da artéria renal.
- Causas endócrinas: feocromocitoma, hiperaldosteronismo primário, síndrome de Cushing, hipertireoidismo, hipotireoidismo, acromegalia.
- Causas exógenas: drogas, álcool, tabagismo (especialmente em grandes quantidades), cafeína, intoxicação química por metais pesados.

O diagnóstico da HAS consiste na média aritmética da PA maior ou igual a 140/90mmHg, verificada em pelo menos três dias diferentes com intervalo mínimo de uma semana entre as medidas, ou seja, soma-se a média das medidas do primeiro dia mais as duas medidas subsequentes e divide-se por três (BRASIL, 2013).

Deve-se dar especial atenção às síndromes clínicas de descompensação funcional de órgão-alvo, como insuficiência cardíaca, angina de peito, infarto do miocárdio prévio, episódio isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral prévios, condições consideradas para a decisão terapêutica (BRASIL, 2013) (quadro 3).

**Quadro 3. Evidências de doenças cardiovasculares ou repercussão em órgão-alvo.**

- Hipertrofia ventricular esquerda (ECG ou ecocardiograma)
- Retinopatia
- Nefropatia
- Angina do peito ou infarto do miocárdio prévio
- Insuficiência cardíaca
- *Ictus* isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral
- Doença arterial periférica

Fonte: DAB/SAS/MS.

#### **2.1.2.2. Diabetes mellitus (DM)**

O termo “diabetes mellitus” (DM) refere-se a transtorno metabólico de etiologias heterogêneas, caracterizado por hiperglicemia e distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, resultantes de defeitos da secreção e/ou da ação da insulina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999) (tabela 2). O DM aumenta sua importância pela crescente prevalência, e habitualmente está associado à dislipidemia, à hipertensão arterial e à disfunção endotelial. É problema de saúde considerado Condição Sensível à Atenção Primária, ou seja, evidências demonstram que o bom manejo do problema ainda na Atenção Básica evita hospitalizações e mortes por complicações cardiovasculares e cerebrovasculares (ALFRADIQUE, 2009).

**Tabela 2. Elementos clínicos que levam à suspeita de DM**

<b>Sinais e sintomas clássicos:</b>
• Poliúria;
• Polidipsia;
• Perda inexplicada de peso;
• Polifagia.
<b>Sintomas menos específicos:</b>
• Fadiga, fraqueza e letargia;
• Visão turva (ou melhora temporária da visão para perto);
• Prurido vulvar ou cutâneo, balanopostite.
<b>Complicações crônicas/doenças intercorrentes:</b>
• Proteinúria;
• Neuropatia diabética (câimbras, parestesias e/ou dor nos membros inferiores, mononeuropatia de nervo craniano);
• Retinopatia diabética;
• Catarata;
• Doença arteriosclerótica (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica);
• Infecções de repetição.

Fonte: DUNCAN, B. B. et al., 2013.

No diabetes tipo I (dependente de insulina), a hipertensão arterial associa-se claramente à nefropatia diabética. Nesses pacientes, o controle da pressão arterial é crucial para retardar a perda de função renal. No diabetes tipo II (não dependente de insulina), a hipertensão arterial associa-se comumente a outros fatores de risco cardiovascular, como dislipidemia, obesidade, hipertrofia ventricular esquerda e hiperinsulinemia. Nesses pacientes, o tratamento não medicamentoso (atividade física regular e dieta apropriada) é obrigatório. O controle do nível glicêmico, por sua vez, contribui para a redução do nível de pressão (Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, 1999).

Estudos epidemiológicos demonstram relação direta e independente entre os níveis sanguíneos de glicose e a doença cardiovascular (MOLITCH et al., 2003), fazendo com que a estratégia clínica de prevenção cardiovascular requeira o conhecimento do estado diabético. No entanto, o diabetes mellitus (DM) permaneceria assintomático por longo tempo e sua detecção clínica é frequentemente feita não pelos sintomas, mas pelos fatores de risco.

A doença renal crônica consiste em lesão, perda progressiva e irreversível da função dos rins. Os principais grupos de risco para o desenvolvimento dessa patologia são diabetes mellitus, hipertensão arterial e história familiar. Além destes, outros

fatores estão relacionados à perda de função renal, como glomerulopatias, doença renal policística, doenças autoimunes, infecções sistêmicas, infecções urinárias de repetição, litíase urinária, uropatias obstrutivas e neoplasias (BRASIL, 2006).

Pacientes em alto risco de DM tipo 2 podem apresentar hipertensão e/ou alto risco cardiovascular e, como tal, utilizam medicamentos que aumentariam o risco de desenvolver a doença. Os betabloqueadores e os diuréticos tiazídicos aumentam o risco de diabetes quando comparados a outros anti-hipertensivos não diuréticos (MESSERLI; BANGALORE; JULIUS, 2008).

O DM e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) são responsáveis pela primeira causa de mortalidade e de hospitalizações no Sistema Único de Saúde (SUS) e representam, ainda, mais da metade do diagnóstico primário em pessoas com insuficiência renal crônica submetidas a diálise (SCHMIDT; DUNCAN; STEVENS et al., 2009; SCHMIDT et al., 2011; ROSA, 2008).

No Brasil, estudo desenvolvido em Cuiabá/MT (FERREIRA; FERREIRA, 2009) descreveu as características epidemiológicas de 7.938 pessoas com DM atendidas na rede pública entre 2002 e 2006. Os principais fatores de risco cardiovasculares identificados foram: sobrepeso, sedentarismo e antecedentes familiares cardiovasculares. Mais de 80% dessas pessoas também eram hipertensas. O infarto agudo do miocárdio (IAM) foi a complicação mais frequentemente observada.

O DM tipo 2 abrange cerca de 90% dos casos de diabetes na população, sendo seguido em frequência pelo DM tipo 1, que responde por aproximadamente 8% (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010). Além desses tipos, o diabetes gestacional merece destaque, devido a seu impacto na saúde da gestante e do feto (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010).

O diabetes tipo 1 acomete principalmente crianças e adolescentes sem excesso de peso. Na maioria dos casos, a hiperglicemia é acentuada, evoluindo rapidamente para cetoacidose, especialmente na presença de infecção ou outra forma de estresse. Assim, o traço clínico que mais define o tipo 1 é a tendência à hiperglicemia grave e cetoacidose. O termo “tipo 1” indica o processo de destruição da célula beta que leva ao estágio de deficiência absoluta de insulina, quando a administração de insulina é imprescindível para prevenir cetoacidose. A destruição das células beta é geralmente causada por processo autoimune (tipo 1 autoimune ou tipo 1A), detectado por autoanticorpos circulantes, como antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), anti-ilhotas e anti-insulina. Em menor proporção, a causa é

desconhecida (tipo 1 idiopático ou tipo 1B). A destruição das células beta em geral é rapidamente progressiva, ocorrendo principalmente em crianças e adolescentes (pico de incidência entre 10 e 14 anos), mas ocorre igualmente em adultos. O DM tipo 2 costuma ter início insidioso e sintomas mais brandos. Manifesta-se, em geral, em adultos com longa história de excesso de peso e com história familiar de DM tipo 2. No entanto, com a epidemia de obesidade atingindo crianças, observa-se aumento na incidência de diabetes em jovens, até mesmo em crianças e adolescentes. O termo “tipo 2” é usado para designar uma deficiência relativa de insulina, isto é, há estudo de resistência à ação da insulina, associado a defeito em sua secreção, o qual é menos intenso do que o observado no diabetes tipo 1. Após o diagnóstico, o DM tipo 2 evoluiria por muitos anos antes de requerer insulina para controle. Seu uso, nesses casos, não visa evitar a cetoacidose, mas alcançar o controle do quadro hiperglicêmico. A cetoacidose nesses casos é rara e, quando presente, em geral é ocasionada por infecção ou estresse muito grave. A hiperglicemia desenvolve-se lentamente, permanecendo assintomática por vários anos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010).

O diabetes mellitus (DM) não controlado provocaria, em longo prazo, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos. Estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de uma relação direta e independente entre os níveis sanguíneos de glicose e a doença cardiovascular. Associa-se ao aumento da mortalidade e ao alto risco de desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares, e de neuropatias. O DM é considerado causa de cegueira, insuficiência renal e amputações de membros, sendo responsável por gastos expressivos em saúde, além de substancial redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida. As complicações do DM são classificadas em complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose e coma hiperosmolar) e crônicas, como a retinopatia, a nefropatia, e a neuropatia diabéticas (SCHMIDT et al., 2010).

Todas as pessoas com DM devem ser alertadas quanto à presença dos seguintes fatores de risco para doença macrovascular: tabagismo, dislipidemia, hipertensão, hiperglicemia e obesidade central (SCOTTISH INTERCOLLEGiate GUIDELINES NETWORK, 2010).

A nefropatia diabética é complicaçāo microvascular do diabetes associada com morte prematura por uremia ou problemas cardiovasculares. É a principal causa de doença renal crônica em pacientes que ingressam em serviços de diálise (BRUNO;

GROSS, 2000). É classificada em fases: normoalbuminúria, microalbuminúria (ou nefropatia incipiente) e macroalbuminúria (nefropatia clínica ou estabelecida ou proteinúria clínica) de acordo com valores crescentes de excreção urinária de albumina (GROSS et al., 2005).

O rastreamento da nefropatia diabética inicia no diagnóstico do DM tipo 2 e cinco anos após o diagnóstico no DM tipo 1 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013). No caso de exame normal, deve ser repetido anualmente. O diagnóstico de nefropatia diabética pode ser feito utilizando-se diferentes tipos de coleta de urina, mas o rastreamento deve iniciar preferencialmente pela dosagem de microalbuminúria em amostra isolada de urina, devido à acurácia diagnóstica e facilidade desse tipo de coleta (GROSS et al., 2005; ZELMANOVITZ et al., 1997). Na amostra de urina isolada, primeira da manhã ou amostra casual, mede-se o índice albumina/creatinina ou apenas a concentração de albumina (GROSS et al., 1999; INCERTI et al., 2005). (Tabela 3).

**Tabela 3. Valores de albumina utilizados para diagnóstico dos estágios de nefropatia diabética**

Tipo de exame	Normoalbuminúria	Microalbuminúria	Macroalbuminúria
Amostra de urina isolada, casual	<17 mg/L	17 a 173 mg/L	174 mg/L*
Amostra de urina com tempo marcado	<20 g/min	20 a 199 g/min	200 g/min
Amostra de urina de 24h sem tempo marcado	<30 mg/g	30 – 299 mg/g	≥300 mg/g
Índice (Razão) albumina/creatinina em amostra de urina isolada (1 <sup>a</sup> da manhã)	<30 mg/g	30 – 299 mg/g	≥300 mg/g

Fonte: adaptada de Duncan et al, 2013.

Nota: \*Valor de proteína total correspondente neste estágio: ≥500 mg/24-h ou ≥430 mg/l em amostra de urina isolada.

A estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG), a partir da dosagem de creatinina, deve ser rotineira com a medida da albuminúria, pois alguns pacientes normoalbuminúricos apresentariam diminuição dessa taxa (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

O controle adequado da glicose e da pressão arterial reduziria o risco de desenvolver a nefropatia diabética e diminuir a sua progressão (AMERICAN

DIABETES ASSOCIATION, 2013). No entanto, o controle metabólico intensivo (HbA1C <7%) possui benefício mais bem estabelecido em pessoas com DM tipo 1, o que reduziria em torno de 40% a progressão da nefropatia (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993).

O diagnóstico de diabetes baseia-se na detecção da hiperglicemia. Existem quatro tipos de exames utilizados no diagnóstico do DM: glicemia casual, glicemia de jejum, teste de tolerância à glicose com sobrecarga de 75 g em duas horas (TTG) e, em alguns casos, hemoglobina glicada (HbA1c) (BRASIL, 2013). Os critérios diagnósticos para cada um dos exames são apresentados na Tabela 4. A utilização de cada um desses quatro exames depende do contexto diagnóstico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

**Tabela 4. Valores preconizados para diagnóstico de DM tipo 2 e seus estágios pré-clínicos**

Categoria	Glicemia de jejum*	TTG: duas horas após 75 g de glicose	Glicemia casual**	Hemoglobina glicada (HbA1C)
Glicemia normal	<110	<140	<200	
Glicemia alterada	>110 e <126			
Tolerância diminuída à glicose		≥140 e <200		
Diabetes mellitus	<126	≥ 200	200 (com sintomas clássicos***)	>6,5%

Fonte: adaptada de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009; World Health Organization (2006).

\*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por, no mínimo, oito horas.

\*\*Glicemia plasmática casual é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição.

\*\*\*Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e polifagia.

A presença de infecções, como a doença periodontal, leva ao estímulo da resposta inflamatória, que aumenta a resistência dos tecidos à insulina, o que provoca a piora do controle glicêmico. Há evidências de que o manejo adequado das infecções periodontais nas pessoas com DM sem controle glicêmico restabeleceria valores normais da glicemia (VERNILLO, 2003; TAYLOR, 2003).

A doença periodontal seria fator significativo, continuado, pouco lembrado e pouco valorizado de descontrole glicêmico, além de estar documentada sua participação na precipitação de eventos coronarianos isquêmicos. A associação entre as duas doenças seria devida a numerosos fenômenos fisiopatológicos encontrados

no DM, como resistência diminuída, alterações vasculares, alteração da microflora bucal e metabolismo anormal do colágeno (VERNILLO, 2003).

Mais importante do que diagnosticar no indivíduo uma patologia isoladamente, seja diabetes, hipertensão ou a presença de dislipidemia, é avaliá-lo em termos de seu risco cardiovascular, cerebrovascular e renal global (BRASIL, 2013).

### **2.1.3. Transplante renal**

O transplante de rim é a terapia de escolha aplicada no tratamento de pacientes com insuficiência renal crônica em estágio terminal, seja de origem congênita ou por doenças infecciosas e/ou inflamatórias crônico-degenerativas (SILVA E FIGUEIREDO, 1998).

O primeiro transplante renal ocorreu em 1959, nos Estados Unidos. No Brasil, o mesmo procedimento foi possível após seis anos, em 1965. O Brasil possui um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos e tecidos do mundo. Segundo dados do Ministério da Saúde, é o segundo país com maior número de transplantes, atrás apenas dos Estados Unidos (CARVALHO, et al., 2003; GONDIM, et al., 2009).

A primeira lei que regularizou o transplante de órgãos foi a nº 4.280/63. Em janeiro de 1998 entrou em vigor a Lei nº 9.434/97, que ampliava os critérios da doação em vida. Ela permitia que qualquer pessoa juridicamente capaz doasse para transplante um de seus órgãos duplos, desde que a doação não compromettesse a sua saúde e fosse gratuita. Em 23 de março de 2001 foi editada a Lei nº 10.211; em seu Art. 9º diz: *“É permitido à pessoa juridicamente capaz dispor gratuitamente de tecidos, órgãos e partes do corpo vivo para fins terapêuticos ou transplantes em cônjuges ou parentes consanguíneos até o quarto grau (pais, filhos, irmãos, avós, tios e primos), ou em qualquer outra pessoa, mediante autorização judicial”*. (MINISTÉRIO DA SAÚDE/ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2002).

SNYDMAN (2001) separou as infecções ocorridas após um transplante de órgãos em três períodos de ocorrência, possuindo influências de fatores cirúrgicos, estados de imunossupressão e exposição ao ambiente:

- Primeiro período: momento em que ocorre a maioria das infecções, correspondendo aos primeiros trinta dias após o procedimento; os patógenos responsáveis são bactérias pertencentes à microflora hospitalar e espécies de fungos, principalmente *Candida*. Como fatores de risco para o desenvolvimento de infecções

nesse período encontram-se os relacionados ao procedimento cirúrgico e o tempo de internação essencial de pós-operatório;

- Segundo período: infecções relacionadas à imunossupressão do segundo ao sexto mês pós-transplante. Infecções oportunistas, como as por Citomegalovírus (CMV), e reativação de infecções latentes, como a tuberculose, registrariam ocorrência;

- Terceiro período ou pós-transplante tardio: a partir do sétimo mês de transplante, pacientes em estágios mais brandos de imunossupressão. As mesmas infecções que a população em geral, porém se desenvolverem quadros de rejeição haverá necessidade do aumento da imunossupressão, surgindo, talvez, infecções oportunistas.

As primeiras complicações que ocorrem após a cirurgia incluem hemorragia, linfocele e complicações vasculares e urinárias. Rejeição do órgão é a principal complicações; é rara, mas quando acontece apresenta dor e edema no local e febre. A doença cardiovascular é a principal causa-mortis dos pacientes transplantados. A melhor época para o tratamento é durante o período estável, cerca de seis meses após o transplante. É o período em que o enxerto não mostra quaisquer sinais de rejeição. O risco de infecção, como resultado de imunossupressão, é elevado, juntamente com a possibilidade de rejeição. Assim, o tratamento dentário deve ser planejado após discussão cuidadosa com o médico. Geralmente há recomendação para profilática antibiótica, embora não haja nenhuma base em evidências para esta. Anti-inflamatórios não esteroidais e antibióticos, como eritromicina e claritromicina, interfeririam com a ciclosporina, podendo elevar os níveis séricos, tornando o paciente mais imunossuprimidos do que o desejado (GUGGENHEIMER e MOORE, 2003; VASANTHAN e DALLAL, 2007.)

O transplante renal cresceu apenas 0,4% (5.433), segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), em 2013, não atingindo a meta de 5.700, tendo havido aumento de 3,8% no número de transplantes com doador falecido e queda de 8,4% no transplante com doador vivo. A taxa de 7,2 transplantes renais com doador vivo por milhão de população (pmp) é a mais baixa dos últimos 15 anos, e nos distancia muito da meta prevista para 2017, de 15 transplantes com doador vivo pmp. Houve mais do que 45 transplantes pmp, o RS (50,9), o DF (49,8) e SP (46,4). Apenas PR (16,6) e SP (12,6) realizaram mais de dez transplantes renais pmp com doador vivo. Os resultados dos transplantes renais são considerados bons, com sobrevida

em quatro anos do paciente (95% e 88%) e do enxerto (90% e 78%), respectivamente para doador vivo e falecido. Entretanto, de 22% de transplantes ainda não foram enviados os dados evolutivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE/ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2013).

O transplante renal (27,0 pmp) diminuiu 5,4%, no primeiro trimestre de 2014, segundo a ABTO, com queda de 5,5% na taxa com doador falecido e de 5,3% na taxa com doador vivo. A taxa de 6,9 transplantes renais com doador vivo pmp é a mais baixa dos últimos anos, e a taxa dos estados que mais utilizam o doador vivo, PR (14,9 pmp) e SP (13,5 pmp), é menor do que a meta prevista para o Brasil em 2017, de 15 transplantes com doador vivo pmp. Em São Paulo (47,9 pmp) e Distrito Federal (46,7 pmp) ocorreram mais de 40 transplantes pmp (MINISTÉRIO DA SAÚDE/ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2014).

#### **2.1.4. Imunossupressores**

Uma das dificuldades desse procedimento cirúrgico é a possibilidade de rejeição do enxerto. Junto a essa dificuldade, tem-se o desafio de se encontrar um equilíbrio nos esquemas de imunossupressão medicamentosa, de forma que estes não sejam excessivos, a ponto de produzir infecções oportunistas, nem tão leves o suficiente para permitir a rejeição. Em decorrência dessa imunossupressão crônica que influencia os mecanismos de defesa do paciente, há aumento da susceptibilidade a diversas infecções oportunistas, sejam elas de origem viral, origem bacteriana ou fúngica (SILVA E FIGUEIREDO, 1998; CARVALHO, et al., 2003).

Para minimizar a rejeição pós-operatória são administradas drogas imunossupressoras; são comumente utilizadas azatioprina, prednisona e ciclosporina (ABEL, 1989; CARVALHO, et al., 2003; ANDRADE, et al., 2009; JESUS, 2013).

Os imunossupressores mais utilizados para o tratamento dos transplantados renais são os inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), corticosteroides (prednisona), inibidores da desidrogenase da inosina (micofenolato), inibidores da proteína cinase denominada mTor (sirolimus ou rapamicina e everolimus) e inibidor da síntese de purina (azatioprina) (HALLORAN, 2004; JESUS, 2013). Na dependência do protocolo do serviço e do tempo pós-transplante são utilizados dois ou três medicamentos concomitantemente, caracterizando o esquema duplo ou tríplice. Há a

tendência de se suprimir o quanto antes o uso de corticoides, em função da alta taxa de efeitos adversos com o seu uso continuado.

Com o objetivo de prevenir rejeição celular e humoral a órgãos transplantados são utilizados medicamentos imunossupressores, sendo que doses mais elevadas são utilizadas especialmente nos primeiros meses após a cirurgia de transplante, visando à prevenção da rejeição aguda. Com a evolução clínica, há possibilidade de redução da dose de um ou mais medicamentos. Os esquemas imunossupressores de manutenção variam muito entre os centros de transplante, mas geralmente têm como base o esquema tríplice composto pelo uso de corticosteroides associado ao micofenolato de mofetila ou micofenolato sódico ou azatioprina e ainda a um inibidor de calcineurina, como a ciclosporina ou tacrolimus ou, alternativamente a este, a associação com um inibidor da mTOR (proteína alvo da rapamicina), como a rapamicina, sirolimus ou everolimus (MARCEN, 2009; JESUS, 2013).

Mais recentemente, observa-se o uso do OKT3, anticorpo monoclonal anti-CD3, associado à reversão efetiva da rejeição de transplantes renais (ELLENHORN, et al., 1990; CARVALHO, et al., 2003; BRODY e MINNERMAN, 2006).

A azatioprina é usada em associação com a terapia de glicocorticoides quando a terapia com ciclosporina, para rejeição de enxertos, é suspensa devido a sinais de nefrotoxicidade. Os alvos primários da azatioprina são as respostas imunes mediadas por células. As respostas primárias imunes são suprimidas com o tratamento com azatioprina, enquanto as respostas secundárias não são afetadas (CARVALHO, et al., 2003; BRODY e MINNERMAN, 2006). Essa droga é utilizada na terapia medicamentosa de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, leucemia linfóide aguda, além da imunossupressão pós-transplante. Em razão do seu efeito anti-inflamatório é utilizada em pacientes com doenças autoimunes, como lúpus, vasculites, alterações dermatológicas e artrite reumatoide (HALLORAN, 2004; JESUS, 2013).

Azatioprina (Imuran) é antimetabólito que causaria supressão da medula óssea por meio da inibição da produção de células ósseas; causa leucopenia (inibe produção de glóbulos brancos) e trombocitopenia (diminuição de plaquetas) (WEINBERG, et al; 2013).

A prednisona continua sendo uma das drogas mais prescritas no combate a episódios de rejeição; os efeitos mais importantes dos glicocorticoides são a inibição do acúmulo de neutrófilos e de monócitos em locais de inflamação e a supressão de

sua atividade fagocitária, bactericida e processadora de抗ígenos. Entretanto, esses efeitos comprometem o sistema imune e, deste modo, predispõem o paciente a diversos patógenos comuns ou incomuns. Tal situação corresponde à complicaçāo mais perigosa do tratamento crônico com glicocorticoide (CARVALHO, et al., 2003; BRODY e MINNERMAN, 2006; ANDRADE, et al., 2009).

A ciclosporina é polipeptídeo hidrofóbico cíclico contendo 11 unidades de aminoácidos (RATEITSCHAK-PLÜS, et al., 1983; VIEIRA, et al., 2001), obtida inicialmente da fermentação de dois fungos: *Trichoderma polysporum* e *Cylindrocarpon lucidum*. É droga imunossupressora utilizada na prevenção e no tratamento do fenômeno de rejeição após transplante de órgãos sólidos ou de medula (BOREL, 1986). É empregada no tratamento de diabetes melito insulino-dependente, artrite reumatoide, psoríase, doença de Behcet, lupus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, malária, sarcoidose e outras doenças autoimunes, como a miastenia grave. É capaz de suprimir a produção e a função dos linfócitos T, particularmente T "helper cells". Ela diminui a resposta humoral aos抗ígenos T-dependentes não mitogênicos (DALEY, et al., 1986; VIEIRA, et al., 2001). A ciclosporina tem pouco ou nenhum efeito sobre o sistema de células B, o que faz o paciente ficar imunossuprimido apenas parcial e seletivamente.

A ciclosporina é usada para reduzir a incidência das complicações metabólicas decorrentes do uso de corticoides e minimizar os efeitos colaterais do uso prolongado dos imunossupressores. Um dos efeitos colaterais específicos da ciclosporina é a nefrotoxicidade induzida por ela (FERREIRA, et al., 1993; CARVALHO, et al., 2003; BRODY e MINNERMAN, 2006; ANDRADE, et al., 2009).

Ciclosporina A é droga imunossupressora potente e efetiva no combate à rejeição de órgãos transplantados. A dosagem a ser administrada ao paciente requer ajustes individuais, sendo, então, imprescindível um monitoramento constante de seu nível sérico a fim de se obter o máximo de efeito imunossupressor com um mínimo de efeitos tóxicos (BOTTINI, et al., 1998). Os seus principais efeitos colaterais são nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hipertensão, neurotoxicidade, aumento da predisposição a infecções bacterianas, fúngicas e virais, e alterações metabólicas (hiperglicemia, hipercolesterolemia). Em termos odontológicos, o efeito colateral mais notável da ciclosporina A é o desenvolvimento de hiperplasia gengival e leucoplasia pilosa oral (GREGG, et al., 1989; CARVALHO, et al., 2003; RAMALHO, et al., 2003).

Os inibidores da calcineurina aumentam o risco de doença cardiovascular, por elevar a pressão arterial e causar dislipidemias, e contribuiriam para a perda do aloanxerto renal por causar nefrotoxicidade (GELDER, et al., 2003; JESUS, 2013).

A escolha do esquema imunossupressor seria influenciada pela preferência da instituição que executa o transplante, pela tolerância do risco imunológico do paciente, efeitos adversos e interação entre drogas (LEE e GABARDI, 2012; JESUS, 2013).

O Tacrolimus foi associado com significativa redução na taxa de perda do enxerto renal nos primeiros seis meses, e esse benefício permaneceu após os primeiros três anos (GONWA, et al., 2003; JESUS, 2013). No entanto, está associado a maior risco de diabetes pós-transplante, caracterizando quadros de novos diabéticos após o transplante (GHISDAL, 2003; JESUS, 2013). E está associado à maior prevalência de distúrbios neurológicos e gastrointestinais quando comparado à ciclosporina. Em contrapartida, o tratamento com ciclosporina demonstra correlação com maiores taxas de hiperlipidemia (LEE e GABARDI, 2012).

O sirolimus, conhecido como rapamicina, foi descoberto na Ilha de Páscoa (Rapa Nui) em 1970. É produzido por organismos da espécie *Streptomyces hygroscopicus*, encontrados no solo da ilha. O everolimus é derivado do sirolimus. No entanto, dentre os efeitos adversos desse grupo de imunossupressores estão a proteinúria e a glomerulopatia (PINHEIRO et al., 2006; JESUS, 2013). A eficiência do sirolimus como manutenção de imunossupressor primário em pacientes transplantados renais é bem documentada. O uso de inibidores da mTor devem ser evitados em casos de persistente proteinúria e significativa dislipidemia (VELLA e LENTINE, 2013).

Dentre os efeitos adversos do micofenolato de mofetil estão os gastrointestinais e hematológicos (aumento do risco da ocorrência de linfoma) (JESUS, 2013).

Os fatores que contribuem para maior incidência de infecção entre pacientes transplantados renais incluem: extremos de idade, baixo índice de massa corporal e a presença de diabetes. Durante os últimos dez anos, o risco de infecção pós-transplante manteve-se menor do que na população em diálise, a maioria provavelmente por causa de melhores técnicas de transplante e terapia imunossupressora eficaz (JESUS, 2013).

### 2.1.5. Lesões oportunistas

As infecções por Cândida são frequentes, principalmente nos primeiros 6 meses após o transplante, mas aparecem em qualquer época, sendo a *Candida albicans* o agente responsável (PAYA, 1993; RUBIN, 1993).

Recente pesquisa mostrou que 10% dos doentes transplantados renais apresentam alguma forma de infecção por Cândida (KING et al., 1994). Aqueles medicados com uma combinação de ciclosporina, azatioprina e prednisolona têm maior incidência de candidose do que aqueles em uso de azatioprina e prednisolona ou ciclosporina e prednisolona.

Os pacientes transplantados são mais susceptíveis a infecções por bactérias gram-negativas (*Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*), fungos (*Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*) e vírus (*herpes simples* e *herpes zoster*), devido à diminuição da expressividade dos linfócitos T. Em decorrência do aumento do risco de infecções, a profilaxia antimicrobiana deve ser instituída antes de qualquer tratamento odontológico que produza uma bacteremia transitória (SILVA, 2000; COSTA FILHO et al., 2007).

O vírus do Herpes simples é frequente após o transplante, ocorrendo a reativação de focos labiais (HSV-1) ou genitais (HSV-2), principalmente em decorrência do uso de imunossupressores (CARVALHO et al., 2003; DEBORSKA et al., 2003).

A imunidade do hospedeiro desempenha papel importante no desenvolvimento da infecção pelo papiloma vírus humano (HPV). A supressão da função das células-T pela terapia imunossupressora resulta em aumento da infecção por esse vírus. Os subtipos virais HPV-6 e HPV-11 são identificados com maior frequência nos papilomas orais (BUSTOS et al., 2001).

A tuberculose é uma das mais frequentes infecções oportunistas encontradas após o transplante renal, ocorrendo em focos como pulmão, boca e linfonodos. Na cavidade oral as lesões viriam de forma nodular, granular, ulcerada ou leucoplásica, acompanhadas, muitas vezes, por febre e mal-estar (CARVALHO et al., 2003; VANCHHARAJANI et al., 2003).

Há relatos de aparecimento de úlceras orais (GELDER et al., 2003; SUMMERS et al., 2007) e aumento gengival, dentre outras reações adversas na mucosa bucal (COSTA et al., 2006; CEZARIO et al., 2008), com o uso dos inibidores de calcineurina.

O aparecimento de úlceras orais é relatado com a utilização de inibidores de mTOR. Em estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado, 33 pacientes transplantados renais mantidos em regime terapêutico com tacrolimus e micofenolato de mofetila, sem adição de corticoides apresentaram ulcerações orais importantes após a substituição do tacrolimus pelo sirolimus (GELDER et. al., 2003).

Em pacientes tratados com imunossupressores, patógenos orais são mais propensos a causar destruição local e infecções oportunistas devido à incapacidade do sistema imunológico para suprimir e destruir esses patógenos. As lesões orais seriam desenvolvidas como resultado de efeitos colaterais e interações medicamentosas durante a terapia imunossupressora (PARISI e GLICK, 2003) em pacientes transplantados renais.

Em estudo para avaliação oral das lesões bucais apresentadas por transplantados renais foi verificada a presença de candidíase oral em 18,7%; 13% compatíveis com a leucoplasia pilosa oral (LPO). Observou-se associação entre candidíase e LPO ( $p < 0,05$ ). Língua Saburrosa foi encontrada em 22% dos pacientes e hiperplasia gengival em 49%, distribuída da seguinte forma: Grau 1 em 11 (12,2%); Grau 2 em 26 (28,9 %), e em 7 com grau 3 (7,8%) (DE LA ROSA et al., 2005).

### **2.1.6. Hiperplasia gengival**

CALNE et al. (1981) relataram o primeiro caso de crescimento gengival induzido pela ciclosporina A. Essa droga suprime especificamente a função de alguns linfócitos T e dos linfócitos B. A ciclosporina exerce efeitos diretos sobre fibroblastos gengivais, estimula a produção de macromoléculas da matriz do tecido conjuntivo e diminui a atividade fagocitária dos fibroblastos, conduzindo à diminuição do catabolismo de colágeno.

A hiperplasia gengival é mais comum na face vestibular dos dentes anteriores, porém, todos os segmentos da dentição seriam afetados (ANGELOPOULUS e GOAZ, 1972; VIEIRA et al., 2001).

As papilas interdentais ficam hiperplásicas e extruem, formando massas teciduais de consistência firme, móveis e triangulares. Com o uso da ciclosporina A, a prevalência é de 25% a 81% (SEYMOUR e JACOBS, 1992), e os pacientes que utilizam drogas bloqueadoras do canal de cálcio têm prevalência de 4% a 20% (BARCLAY et al., 1992; NERY et al., 1995).

Aproximadamente 30% dos pacientes submetidos a transplante renal, dentados, medicados com ciclosporina, apresentam crescimento gengival significativo que requer a excisão cirúrgica. Esse número aumenta para 40% quando os pacientes são medicados com ciclosporina e nifedipina (THOMASON et al., 1993).

A ciclosporina é um dos imunossupressores usados contra a rejeição de enxertos renais, administrada sozinha ou em combinação com outras drogas (azatioprina e prednisolona) (SEYMOUR et al., 1997; DIRSCHNABEL et al., 2011). O crescimento gengival secundário à terapia de ciclosporina associada ou não com bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina e anlodipina) é a manifestação bucal mais relatada em pacientes com transplante renal (CEBEKI et al., 1996; MARGIOTTA et al., 1996; KHOORI et al., 2003). Além disso, há relatos sobre o carcinoma de células escamosas e Sarcoma de Kaposi, que aparecem dentro das áreas de crescimento gengival (SEYMOUR et al., 1997).

Existe relação entre o uso de ciclosporina e hiperplasia gengival. A extensão da hiperplasia varia desde leve mudança no contorno do tecido da papila gengival até a completa cobertura dos dentes, interferindo na oclusão, mastigação e fala. Os tecidos gengivais afetados sangram prontamente à sondagem e são geralmente mais hiperemidos que os tecidos gengivais normais, mostrando marcantes mudanças inflamatórias. Além de problemas estéticos, a hiperplasia acarretaria dificuldades de fala, mastigação e de erupção dentária nos pacientes afetados (RAMALHO et al., 2003).

As manifestações orais mais comuns são infecção herpética, candidíase, papiloma e leucoplasia pilosa (CARVALHO et al., 2003).

LEUNG et al. (2003) relataram que a prevalência de crescimento gengival em indivíduos transplantados renais foi elevada (53%), comparada a valores de outras partes do mundo.

A prevalência do aumento gengival, reação adversa mais relatada, varia entre 25% a 81% em pacientes medicados com ciclosporina, com ou sem associação de outras drogas. Os valores dependem do tipo de amostra e do índice de medição, e do período de ocorrência (ocorre nos primeiros 12 meses de terapêutica imunossupressora) (VESCOVI et al., 2005; CEZARIO et al., 2008; GREENBERG et al., 2008). Já em pacientes sob uso de tacrolimus, a hiperplasia gengival parece ser menos prevalente e menos severa em comparação àqueles expostos ao regime com ciclosporina (COSTA et al., 2006). Em indivíduos sob o uso de tacrolimus e na

ausência de bloqueadores de canais de cálcio, variáveis como uso prévio de ciclosporina, tempo de transplante e dose de azatioprina foram fortemente associadas ao aumento gengival (CEZARIO et al., 2008).

O uso concomitante de outras drogas, incluindo azatioprina, prednisolona e bloqueadores de canais de cálcio contribuiriam para o risco aumentado de efeitos adversos. Estes últimos, como a nifedipina, amlodipina, diltiazem e verapamil, utilizados para reduzir a pressão arterial em transplantados, são relacionados à ocorrência de aumento gengival (COSTA et al., 2006; CEZARIO et al., 2008).

COSTA et al (2006) encontraram prevalência e severidade do aumento gengival significativamente menores em transplantados sob uso de tacrolimus, quando comparados àqueles em uso de ciclosporina.

Estudo desenvolvido sobre a prevalência do aumento de volume gengival em dois grupos de doentes: um grupo de 451 doentes medicados com Ciclosporina A- CsA e outro de 134 doentes medicados com Tacrolimus, obteve os seguintes resultados: o grupo medicado com CsA apresentava em média maior número de casos de aumento de volume gengival (38,1%), quando comparado com 17,9% de doentes com aumento de volume gengival clinicamente significativo do grupo medicado com Tacrolimus (DE OLIVEIRA et al., 2006).

Em outro estudo com amostra de 115 transplantados renais medicados com Ciclosporina A ou Tacrolimus e um bloqueador dos canais de cálcio, verificou-se que 34% dos doentes apresentavam aumento de volume gengival, sendo a maior prevalência no grupo medicado com Ciclosporina A e bloqueadores dos canais de cálcio (76%), e a menor prevalência entre os doentes medicados com Tacrolimus (15%) (GREENBERG et al., 2008).

CEZARIO et al. (2008) encontraram prevalência de 7,25% de pacientes portadores de aumento gengival, com mais de 12 meses de transplante, submetidos a regime imunossupressor com tacrolimus.

De acordo com a literatura, a prevalência do aumento gengival associado ao uso de tacrolimus é inferior ao associado ao uso de ciclosporina (COSTA et al., 2006; LEE e GABARDI, 2012).

DE LA ROSA GARCÍA e MONDRAGÓN (2009), descreveram que pacientes tratados com ciclosporina apresentaram 59,1% de crescimento gengival contra 12,0% e 16,7% para os pacientes tratados com Tacrolimus e Sirolimus, respectivamente.

Pacientes que utilizavam micofenolato de mofil ou azatioprina apresentaram proteção para o crescimento gengival.

LOPEZ-PINTOR et al. (2010) evidenciaram que 37,2% administravam prednisolona, tacrolimus (FK 506) e micofenolato de mofetil (CellCep); 14,4% prednisolona, ciclosporina A (CsA) e micofenolato de mofetil; 9% prednisolona e CSA; 6,8% prednisolona e tacrolimus (FK-506); 37,6% outras combinações de imunossupressores. O estudo não encontrou correlação entre a presença de lesões orais e os diferentes regimes imunossupressores ( $p < 0,58$ ); 36% dos indivíduos transplantados renais com lesões orais administravam CsA; 55,2% FK-506; 4,8% sirolimus; 2% azatioprina e 2% micofenolato de mofetil. Neste estudo, pacientes transplantados renais que apresentavam úlceras orais eram tratados com prednisolona, FK- 506 e micofenolato de mofetil (72,7%); prednisolona, sirolimus e micofenolato de mofetil (18,2%); ou prednisolona e CsA (9,1%).

Vários fatores estariam associados ao crescimento gengival, como predisposição genética, gênero, idade, dosagem e duração de ciclosporina e o biofilme dental (GONDIM et al., 2009). No entanto, ainda é incerta a etiopatogenia do crescimento gengival. Alguns sugerem que a inflamação gengival não está envolvida na patogênese do crescimento gengival (VARGA et al., 1998; SPOLIDORIO et al., 2006), ao contrário de outros autores, que indicam a associação da má higiene oral e o crescimento gengival (THOMASON, et al., 1993; VESCOVI et al., 2005; SEKIGUCHI et al., 2007) e outros que justificam a dificuldade em determinar a contribuição das alterações inflamatórias em relação à interação entre drogas e fibroblastos gengivais (THOMASON, et al., 1993; VESCOVI et al., 2005; SPOLIDORIO et al., 2006).

Nos transplantados existe elevada prevalência de hipertensão arterial, de 85% a 90%, sendo de difícil tratamento nos doentes com doença renal crônica (REALI et al., 2009). Quando a situação de hipertensão arterial requer tratamento, é usada mais de uma classe de fármacos para o seu controle efetivo. Assim, no tratamento da hipertensão arterial são frequentemente prescritos os bloqueadores dos canais de cálcio, apesar de talvez intensificarem o risco de desenvolvimento de aumento de volume gengival em transplantados medicados com ciclosporina (REALI et al., 2009; GHAFARI et al., 2010; BRANCO, 2010).

Crescimento gengival (GO), candidíase eritematosa (CE) e leucoplasia pilosa oral (LPO) foram diagnosticados em transplantados renais sauditas, com prevalência de 74,1%, 15,5% e 8,6%, respectivamente. A gravidade do crescimento gengival está

correlacionada à utilização de ciclosporina e combinação com nifedipina (AL-MOHAYA et al., 2009).

DIRSCHNABEL et al. (2011) encontraram prevalência de 22,2% de língua saburrosa em 90 pacientes renais transplantados. O grupo de transplantados renais mostrou prevalência de 15,2% de crescimento gengival, talvez porque esses pacientes estavam tomando ciclosporina por mais de nove meses.

A prevalência de crescimento gengival em pacientes que utilizam tacrolimus é menor do que nos que utilizam CsA, variando entre 14% quando utilizam bloqueadores de canais de cálcio associado, e 8% quando não utilizam. A associação de medicamentos como os bloqueadores de canais de cálcio, usados para o tratamento de hipertensão arterial, parece aumentar a hiperplasia gengival, enquanto a prednisona e azatioprina parecem permitir certo grau de “proteção” contra o desenvolvimento de crescimento gengival (CASTRONOVO et al., 2014).

### **2.1.7. Leucoplasia pilosa oral**

A leucoplasia pilosa oral (LPO) manifesta-se clinicamente como uma placa branca, caracteristicamente não removível por meio de raspagem, com localização preferencial nas bordas laterais da língua, sendo uni ou bilateral. A superfície apresenta-se plana, corrugada ou pilosa, sendo seus aspectos clínicos característicos, porém não patognomônicos. As lesões se tornariam extensas e recobririam as superfícies lateral e dorsal da língua. Ocasionalmente, ocorre o envolvimento de outras áreas da mucosa (NEVILLE, et al., 1998).

A leucoplasia pilosa oral é doença da mucosa descrita pela primeira vez em 1984, patologia associada ao vírus Epstein-Barr (EBV), e ocorre principalmente em pessoas com HIV, imunocomprometidos e imunocompetentes, porém ela estaria presente em pacientes HIV negativo. O primeiro caso em um paciente HIV-negativo foi relatado em 1999; paciente de 56 anos com leucemia linfocítica aguda. Muitos casos são relatados em pacientes com transplante de medula, coração, rins, ossos e pacientes com neoplasias hematológicas (SCHMIDT-WESTHAUSEN, et al., 1990).

Leucoplasia pilosa está associada com imunodeficiência e vírus Epstein-Barr em infectados pelo HIV e pacientes submetidos a transplante de órgãos (SCHMIDT-WESTHAUSEN, et al., 1991, 1993; SEYMOUR, et al., 1997; AMMATUNA et al., 1998, 2001). Há prevalência de 0% a 13% em transplantados renais (KING, et al., 1994;

SPOLIDORIO, et al., 2006; AL-MOHAYA, et al., 2009). Em pacientes transplantados, a leucoplasia pilosa é, normalmente, marcador de imunossupressão aumentada (SCHMIDT-WESTHAUSEN, et al., 1991; SEYMOUR, et al., 1997).

A orofaringe, língua ou epitélio do ducto da parótida serviriam como reservatório para EBV. A imunossupressão faria com que genoma do EBV se mova a partir do citoplasma para o núcleo da célula, com aumento da diferenciação, sendo coativada durante a diferenciação final das células epiteliais linguais (BECKER, et al., 1991).

A LPO não está relacionada ao tempo de imunossupressão, tipo de órgão transplantado, contagem de células CD4 e CD8 ou concentração da ciclosporina. A presença de LPO em pacientes transplantados seria um fator patognomônico para imunossupressão excessiva ou rejeição do enxerto (SEYMOUR, et al, 1997).

LOPEZ-PINTOR et al. (2010) observaram e compararam a prevalência de lesões orais em pacientes transplantados renais e pacientes saudáveis. O grupo de transplantados apresentou prevalência de 40% comparada a 23,4% no grupo saudável. A leucoplasia pilosa estava presente em um paciente transplantado renal, mostrando ter baixa prevalência neste estudo (0,2%). No entanto, de la Rosa et al. (2005), em estudo para avaliar a prevalência de lesões orais em pacientes transplantados renais, comprovaram que 60% desses pacientes apresentaram pelo menos uma lesão oral; a prevalência de LPO foi de 13% nesses pacientes, presença atribuída aos níveis elevados de ciclosporina no sangue.

### **2.1.8. Condição periodontal**

A doença periodontal manifesta-se clinicamente por alteração de cor e textura da gengiva, sangramento gengival espontâneo ou provocado, redução na resistência ao exame com sonda periodontal e/ou retração tecidual. Os sintomas mais comuns são mobilidade dental, sensação de dente crescido, halitose e dor. Lesões periodontais são caracterizadas por inflamação da gengiva, migração apical do epitélio juncional e exposição radicular, resultando na formação de bolsa periodontal. Uma série de espécies de bactérias patogênicas que, junto com vasta gama de espécies compatíveis com o hospedeiro, forma complexos nos biofilmes subgengivais (placas) e é responsável pela inflamação clínica e destruição periodontal. Dentre os micro-organismos que comporiam o biofilme encontram-se *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* e

*Fusobacterium nucleatum*. A terapia utilizada no tratamento para conter a infecção localizada ou generalizada da doença periodontal é formada de meios mecânicos e químicos. Dentre os meios mecânicos incluem-se o fio-dental e escova dentária, e entre os meios químicos os colutórios ou enxaguatórios bucais (LINDHE et al., 1999; PERUSSI, 2007; ANDADRE et al., 2009; ANDADRE, 2012).

A placa bacteriana é o principal agente etiológico da doença inflamatória periodontal, portanto, objetiva-se a remoção da placa bacteriana depositada nas superfícies dentais. Antibióticos são utilizados como adjuvantes na redução microbiana, porém se forem utilizados indiscriminadamente causariam a seleção de micro-organismos resistentes (CHAN, LAI, 2003).

O termo doença periodontal é utilizado para referir às condições patológicas das estruturas do periodonto de sustentação e periodonto de proteção. A classificação da Associação Americana de Periodontologia define periodontite como quadro caracterizado por dois ou mais sítios interproximais com nível de inserção clínica maior que 4 mm ou profundidade de sondagem maior que 5 mm em dois sítios interproximais, excluindo sítios no mesmo dente (DIAS et al., 2006; CARRANZA, 2007).

A doença periodontal é uma via de disseminação de micro-organismos orais para o corpo, caracterizada pela presença de vários mediadores inflamatórios, comuns a diversas outras doenças sistêmicas, além de grande fonte de bacteremia espontânea nos pacientes (DOMINIAK et al., 2006).

A periodontite é classificada como leve, moderada ou severa, de acordo com a perda de inserção do periodonto e do osso alveolar. A periodontite severa está associada ao acúmulo de placa e ao cálculo dentário, e ocorre de forma lenta a moderada. A progressão da doença é atribuída a fatores locais, sistêmicos ou ambientais. A periodontite agressiva diferencia-se da severa pela rápida taxa de progressão da perda de inserção clínica, ausência de grandes acúmulos de placa e cálculo e a história familiar de periodontite agressiva, sugerindo traço genético (DIAS et al., 2006; CARRANZA, 2007).

A doença periodontal crônica é desordem inflamatória causada por micro-organismos do biofilme dental que levariam à destruição do ligamento periodontal e do osso de suporte adjacente, ao aumento patológico da profundidade do sulco gengival e, consequentemente, à formação de bolsa periodontal e perda de inserção (BALATA et al., 2010).

Há vários estudos a respeito da inter-relação entre a presença de periodontite, caracterizando quadro inflamatório persistente e doenças sistêmicas. No entanto, são escassos os trabalhos que investigaram o impacto da presença de periodontite em transplantados renais (IOANNIDOU et al., 2010).

LEUNG et al. (2003) investigaram a microflora subgengival de transplantados renais, com (grupo B) ou sem destruição do tecido periodontal (grupo A), que apresentavam ou não crescimento gengival. Bastonetes gram-negativos foram observados em todas as amostras, enquanto as prevalências de cocos Gram-negativos, bacilos curvos e espiroquetas foram mais do que 80%. As prevalências de cocos e fusiformes gram-positivos eram mais do que 60%. Bactérias filamentosas gram-negativas foram observadas em cerca de 50% das amostras, enquanto as prevalências de bacilos gram-positivos nos grupos A e B foram de 32% e 63%, respectivamente. Cocos gram + foram maiores no grupo A. A microflora subgengival dos receptores de transplante renal afetados pela periodontite era composta de bastonetes e espiroquetas gram-negativos.

O acesso limitado dos agentes tópicos contra a placa e o desenvolvimento da resistência aos antibióticos criaram a necessidade de alternativa estratégica para controlar a placa e tratar gengivite e doenças periodontais (KONOPKA, GOSLINSKI, 2007).

GERA e KEGLEVICH (2007) relataram um caso clínico em que a paciente apresentava 100% de placa, abundantes cálculos supra e subgengivais com profundidade de sondagem variando de 5 a 9 milímetros, no início do tratamento. No período de 3 meses pós-tratamento (raspagem e alisamento radicular com ultrassom e gengivectomia em áreas de crescimento gengival excessivo), a paciente apresentou índice de placa menor que 20% e de sangramento local abaixo de 10%. A forma, a textura, o contorno e cor de sua gengiva eram normais. A média clínica de profundidade de sondagem era de 1 a 2 mm.

READY et al. (2008) estudaram o método Nested Multiplex PCR para a detecção de três bactérias do biofilme subgengival coletado antes do tratamento, 2 e 6 meses após o tratamento, de 107 pacientes com periodontite crônica generalizada. A proporção de pacientes com bactérias antes do tratamento foi *Tannerella forsythia* (Tf) 81%, *Porphyromonas gingivalis* (Pg) 78% e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) 47%. Após 2 meses há redução do número de bactérias dos pacientes com Pg 46%, Tf 63%, mas não do Aa com 50%, quando comparado

com o pré-tratamento. Nos 6 meses de controle, os pacientes apresentaram Pg 43%, Aa 31% e Tf 63%. No início e após 2 meses de tratamento, indivíduos com apenas uma espécie de patógeno tiveram nível maior de doença periodontal quando comparados com pacientes com dois ou três espécies desses patógenos periodontais. Este trabalho sugere que a redução do número de uma espécie bacteriana presente estaria associada ao aumento da severidade da doença periodontal.

IOANNOU et al. (2009) avaliaram clinicamente e microbiologicamente a instrumentação manual e o debridamento com ultrassom em 33 pacientes com periodontite crônica. As duas terapias resultaram em melhorias estatisticamente significante dos sinais clínicos, e após 3 meses de tratamento houve redução do número de bactérias. Concluíram que as duas modalidades de tratamento apresentaram o mesmo resultado clínico no tratamento da periodontite crônica.

IOANNIDOU et al. (2010) encontraram maior prevalência de periodontite crônica em pacientes que estavam sofrendo deterioração dos transplantes renais, achado sugestivo que atuaria como preditor para a deterioração dos transplantes ao longo do tempo. Assim, o status periodontal, independentemente do tempo do transplante, contribuiu para a ocorrência de complicações clínicas dos transplantados renais.

PEREIRA LOPES et al. (2013), em estudo com 36 pacientes transplantados renais em uso de everolimus, e 22 em uso de tacrolimus, evidenciaram menor índice de placa visível e valores mais baixos de sangramento à sondagem em pacientes em uso de everolimus em relação aos pacientes que estavam recebendo tacrolimus. Além disso, a gengiva apresentou-se de normal a inflamação moderada nos usuários de everolimus, enquanto nos receptores de tacrolimus a inflamação gengival foi de leve a severa, concluindo que a inflamação periodontal é menor nos receptores de everolimus. Não foram encontradas diferenças entre os grupos em relação a hábitos de higiene oral, sintomas orais, tabagismo, fluxo e pH salivar, nível de inserção clínica ou o número de dentes cariados, perdidos e obturados.

Sabe-se que a maior causa de mortalidade em transplantados renais é a doença cardiovascular. A saúde bucal apresentaria impacto sobre esse processo, pois a presença de doença periodontal está relacionada à inflamação. Evidências apontam para associação entre a presença da doença periodontal com a ativação do sistema imunológico e com a formação de placas de aterosclerose, o que, em teoria, aumentaria o risco das complicações cardiovasculares ou mesmo da aceleração da

perda do enxerto em pacientes transplantados renais. Não houve correlação entre a doença periodontal e a sobrevida do transplante renal. Entretanto, o risco cardiovascular mostrou-se significativamente maior nos portadores de doença periodontal (JESUS, 2013).

O TNF- $\alpha$  é uma citoquina inflamatória (produzido por monócitos, linfócitos T e outras células) que desempenha papel importante como modulador não só do sistema imunitário, mas de catabolismo da matriz extracelular e dos processos de reabsorção e formação do osso, pela estimulação da proliferação e diferenciação dos osteoclastos progenitores (TRACEY e CERAMI, 1994).

A interleucina-6 (IL-6) (secretada principalmente por macrófagos, monócitos, fibroblastos e células T) é ativador da resposta aguda. Ela estimula a síntese e liberação de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa,  $\beta$ -fibrinogênio, amiloide A, componente do complemento C3 e ceruloplasmina (RIDKER et al., 2004). O TNF- $\alpha$  e IL-6 exerceriam efeitos sistêmicos importantes (por exemplo, aumento de gliconeogênese, lipólise, catabolismo proteico e anemia) e participaria na patogênese de eventos cardiovasculares (RATTAZZI et al., 2003; JACOBSSON et al., 2005; BENETT et al., 2006).

Doença periodontal é a resposta do hospedeiro a patógenos. Dados recentes sugerem que as bactérias e os produtos bacterianos presentes na placa dental e fluido crevicular estimulariam células do sistema imunológico a produzir e liberar diversos mediadores inflamatórios, como TNF- $\alpha$ , IL - 1 $\beta$ , IL - 6 e interferon - $\gamma$  (BODET et al., 2006). Em pacientes com doença periodontal, a quantidade total de IL - 6 e TNF-  $\alpha$  no fluido gengival crevicular é aumentada. Essas citocinas desempenham papel na destruição da gengiva e osso, e a sua concentração sérica é considerada marcador da doença periodontal (BLACH et al., 2009).

Há documentação atestando que receptores de transplante renal com periodontite crônica tiveram significativamente aumento dos níveis séricos IL-6. Assim, inflamação e nível sérico elevado de IL-6 aumentariam o risco de disfunção dos órgãos transplantados (WEINBERG et al, 2013).

A proteína C reativa foi encontrada em transplantados renais com doença periodontal avançada, que aumenta o risco de morte em cinco anos de acompanhamento. É possível supor que a doença periodontal, juntamente com outra condição inflamatória, aumenta a concentração de proteína C reativa e é fator de risco importante de mortalidade cardiovascular em receptores de transplante renal. As

concentrações de TNF- $\alpha$  e IL - 6 pós-transplante são superiores. Isto sugere que nos transplantados renais há estímulo da produção de IL – 6. Doença periodontal grave está associada à concentração aumentada de proteína C reativa em pacientes após transplante de rim, periodontite severa parece aumentar o risco de mortes dos pacientes após transplante. Não é claro se o tratamento periodontal atenuaria a mortalidade nesses pacientes (BLACH et al.,2009).

SHAQMAN et al (2010) evidenciaram índice de placa igual nos dois grupos (transplantado com e sem doença periodontal), a média de sangramento à sondagem foi maior em pacientes saudáveis (controle) comparada aos transplantados ( $p=0,06$ ); IL-6 e proteína C reativa (CRP) tiveram média maior no grupo dos transplantados, porém sem correlação entre IL-6 e parâmetros periodontais, porém transplantados com periodontite severa apresentavam maiores índices de IL-6 comparados com transplantados sem doença periodontal ( $p=0,004$ ). Tendências de níveis aumentados de CRP nos transplantados com periodontite severa comparados com os transplantados sem periodontite ( $p=0,12$ ). Em transplantados o aumento CRP foi maior em portadores de diabetes mellitus e em pacientes com IMC (índice de massa corpórea) aumentado; já no grupo controle o aumento estava relacionado apenas ao IMC elevado.

Um estudo com 68 pacientes em uso de ciclosporina A-CsA (51 pacientes) e tacrolimus-Tcr (17 pacientes) diagnosticados com hiperplasia gengival foram avaliados inicialmente e após 90 e 180 dias de tratamento periodontal não cirúrgico. A melhora do índice de placa foi alcançada em 180 dias após a terapia periodontal não cirúrgica para o grupo em uso de CsA, e aos 90 dias para o grupo em uso de Tcr. O índice de sangramento à sondagem melhorou em 90 dias ( $p <0,001$ ) e em 1 ano ( $p <0,05$ ) para o grupo em uso de CsA e em 180 dias para o grupo Tcr comparado com os valores iniciais. Redução de PS (profundidade clínica de sondagem) em ambos os grupos a partir de 90 dias. PS > 3 milímetros foi positivamente correlacionada com a hiperplasia gengival no início ( $p <0,01$ ). No entanto, terapia periodontal não cirúrgica permitiu redução de inflamação, de profundidade de bolsas periodontais, bacteremia sistêmica e infecções pós-cirúrgicas, minimizando o crescimento gengival resultante do tratamento imunossupressor. Em particular, bacteremia causada pela periodontite é relevante não apenas para o prognóstico imediato após o transplante, mas igualmente para o resto da vida do paciente, especialmente quando se tomam drogas

imunossupressoras. Em particular, o patógeno periodontal *Porphyromonas gingivalis* induziria tromboembolismo e aterosclerose (CASTRONOVO et al., 2014).

### **2.1.9. Terapia fotodinâmica**

Para conseguir sucesso no tratamento periodontal é essencial a eliminação dos fatores que contribuem para a destruição dos tecidos periodontais, entre eles o biofilme dental. Por meio da raspagem e alisamento radicular é possível obter a redução da microbiota subgengival; no entanto, o uso isolado dessa terapia não é capaz de manter os baixos níveis de micro-organismos por períodos mais longos. Por isso devem ser associados métodos coadjuvantes ao tratamento periodontal básico, como a terapia fotodinâmica (PDT) (ALMEIDA et al., 2006; ANDRADE, 2012).

A PDT caracteriza-se essencialmente pela associação de uma fonte de luz e um agente fotossensibilizante, e tem o objetivo de provocar necrose celular e morte microbiana (YAMADA JR et al., 2004).

Um agente fotossensibilizador ideal deve ser biologicamente estável, fotoquimicamente eficiente, seletivo e minimamente tóxico aos tecidos normais (YAMADA JR et al., 2004).

O azul de metileno possui fonte de absorção no comprimento de onda mais longo que 620 nm, em que a penetração da luz no tecido é considerada ótima, tornando-o um promissor para a terapia fotodinâmica em lesões superficiais de pele e cavidade oral (ALLISON et al., 2004; AGHAHOSSEINI et al., 2006).

É sabido desde o começo do século passado que micro-organismos são mortos por combinação de corantes e luz (KONOPKA e GOSLINSKI, 2007). A terapia fotodinâmica consiste na utilização de um agente fotossensibilizador que ao reagir com oxigênio molecular é capaz de formar espécies reativas que induzem à injúria e à morte do microrganismo (SILVA GARCEZ et al., 2006; BALATA et al., 2010). O sucesso da redução microbiana depende de largo número de parâmetros que envolvem a efetividade do agente fotossensibilizador, da densidade de energia dos aparelhos laser e do intervalo das suas irradiações (CHAN, LAI, 2003).

Estudos utilizando culturas de bactérias mostraram que o laser diodo com comprimento de onda de 665 nm, a uma potência de 100 mW, na presença do corante azul de metileno como agente fotossensibilizador, reduziu em 95% a 99% a viabilidade

de inúmeras espécies bacterianas. Mostrou-se aumento insignificante da temperatura nos tecidos adjacentes (0,5 a 3,9ºC) (CHAN e LAI, 2003).

A cavidade oral é colonizada por um complexo relativamente específico de micro-organismos altamente inter-relacionados, incluindo bactérias aeróbicas e anaeróbicas Gram-positivas e Gram-negativas, fungos, micoplasma, protozoários e vírus (THOMASON, et al., 1993). Na Odontologia, estudos verificam o efeito letal da irradiação laser em diversas patologias orais, incluindo aquelas que envolvem micro-organismos associados à cárie dental, periodontopatias e peri-implantites (CHAN, LAI, 2003).

Os agentes fotossensibilizantes ideais devem ser biologicamente estáveis, fotoquimicamente eficientes, seletivos, minimamente tóxicos aos tecidos orais, com eliminação rápida pelos tecidos e pele (CHAN, LAI, 2003), custo acessível e viabilidade comercial, apresentando alta solubilidade em água, o que os torna viáveis para serem administrados via intravenosa, ingeridos oralmente ou aplicados topicalmente (KONOPKA, GOSLINSKI, 2007).

A associação do agente fotossensibilizante com a luz visível em baixa intensidade e na presença de oxigênio culmina em reações foto-oxidativas que induzem múltiplas reações bioquímicas e morfológicas na célula-alvo, gerando produtos de espécies citotóxicas (HAMBLIN e HASSAN, 2004). Os fotossensibilizantes apresentam cargas catiônicas que unem e penetram na célula bacteriana, e por essa razão mostram-se com alto grau de seletividade para destruir micro-organismos quando comparados às células hospedeiras de mamíferos (GARCEZ et al., 2007). Os agentes fotossensibilizantes devem possuir banda de absorção ressonante com o comprimento de onda emitido pela luz laser. Sendo assim, a toxicidade local somente ocorre após a interação com a iluminação (JORI et al., 2006).

A transferência de energia do fotossensibilizador ativado para o oxigênio disponível resulta na formação de espécies de oxigênio tóxico, como o oxigênio singuleto e radicais livres. Essas espécies químicas muito reativas danificariam proteínas, provocariam a lise de membrana, danificariam lipídios, ácidos nucleicos e outros componentes celulares, promovendo a morte da célula, como desejado nos casos em que são utilizados em tecidos tumorais e morte microbiana (JORI et al., 2006; AGHAHOSSEINI et al., 2006; KONOPKA e GOSLINSKI, 2007).

Os estudos analisados até o momento demonstram a possibilidade da utilização dos lasers de baixa intensidade HeNe (632.8nm) e Diodo (635-904nm) como aceleradores da reparação tecidual e para redução bacteriana, quando associados a corantes fotossensíveis (CHAN e LAI, 2003; HAMBLIN e HASSAN, 2004; ALMEIDA et al., 2006; BALATA et al, 2010; ANDRADE,2012; NORO FILHO, 2012).

Bactérias Gram-negativas demonstram maior resistência à PDT devido a alterações em sua parede celular, que as tornam impermeáveis à ação dos corantes. Entretanto, esses agentes fotossensibilizantes podem tornar-se efetivos nessa categoria de bactérias se administrados com agentes catiônicos, como polymixim (MALIK et al., 1992).

Estudos envolvendo a utilização do laser em baixa intensidade associado a corantes tiazinicos demonstram redução bacteriana em diversos modelos experimentais. A ação bactericida da nova opção terapêutica se evidencia em diferentes micro-organismos, como as *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Hemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Fusobacterium nucleatum* e *S. sanguis*, com resultados superiores nas bactérias pigmentadas de preto, pois apresentam cromóforos naturais (MALIK et al., 1992; YAMADA JR et al., 2004; DEMIDOVA e HAMBLIN, 2005; ALMEIDA et al., 2006; PERUSSI, 2007; ZANIN e BRUGNERA,2007; BALATA et al., 2010; NORO FILHO, 2012; ANDADRE, 2012; ARTENSE et al., 2012).

A doença periodontal possui como métodos de tratamento meios mecânicos e químicos. Dentre os meios mecânicos inclui-se o fio-dental e escova dentária, e entre os meios químicos os colutórios ou enxaguatórios bucais. A raspagem e alisamento radicular são de extrema importância para o tratamento da doença periodontal, porém esses procedimentos apresentam limitações, como dificuldade de acesso a áreas de furcas, bolsas profundas e sítios distais de molares. Nesse sentido, a terapia fotodinâmica (PDT) pode ser benéfica, pois é de fácil aplicação, de baixo custo, não induz resistência bacteriana e surge como método de redução microbiana por necrose celular, por meio da associação de uma fonte de luz (laser) e um agente fotossensibilizante (MALIK et al., 1992; CHAN e LAI, 2003; HAMBLIN e HASSAN, 2004; YAMADA JR et al., 2004; DEMIDIVA e HAMBLIN,2005; ALMEIDA et al., 2006;

JORI et al., 2006; PERUSSI, 2007; KONOPKA e GOSLINSKI, 2007; ZANIN e BRUGNERA, 2007; BALATA et al., 2010 ; ANDRADE, 2012; NORO FILHO, 2012).

A terapia periodontal pela raspagem e alisamento radicular é de extrema importância, pois remove depósitos bacterianos, cálculos e camadas superficiais das raízes, como cemento e dentina. O cemento e/ou dentina remanescentes após raspagem e alisamento radicular podem ainda estar contaminados pela presença de microrganismos nas suas superfícies e na camada de *smear layer* formada durante o procedimento de raspagem e alisamento radicular, interferindo no processo de reparo periodontal. A PDT possui vantagem sobre tratamentos com antissépticos e antibióticos, os quais são difíceis de ser mantidos em concentrações apreciáveis na bolsa periodontal por prolongados períodos de tempo e que, com frequência, são pobramente seletivos para o alvo patogênico. A habilidade de a luz laser interagir com os agentes microbianos é espécie dependente. Bactérias periodontopatogênicas, como *F. nucleatum* e *A. actinomycetemcomitans*, são mais resistentes quando comparadas às bactérias *P. gingivalis* e *P. intermedia* (CHAN e LAI, 2003).

Inúmeros agentes fotossensibilizadores são utilizados em associação a PDT, com a função de absorção da luz, entre eles o azul de metileno, com propriedades ansiolíticas, antidepressivas, inativação do vírus sobre suspensão de células vermelhas e capacidade do efeito fotobactericida sobre diferentes micro-organismos (ALMEIDA et al., 2006; ANDRADE, 2012).

O efeito antimicrobiano é atingido quando uma luz de baixa potência (laser ou LED) promove o surgimento de substâncias que danificariam e matariam a célula-alvo ao desencadear a excitação da droga fotossensibilizadora (ZANIN e BRUGNERA, 2007).

A maioria dos fotossensibilizantes é ativada pela luz vermelha entre 630 e 700 nm, correspondendo a uma penetração da luz de 0,5 cm e de 1,5 cm, respectivamente (KONOPKA e GOSLINSKI, 2007).

Em Odontologia, o emprego terapêutico dos lasers de baixa potência é conhecido pela sigla LIIT (*Low Intensity Laser Teraphy* ou terapia a laser em baixa potência). Dentre estes, os mais conhecidos e usados no momento são os de diodo (GaAlAs), com comprimento de onda variando de 600 a 909 nm e os de Hélio- Neônio (HeNe), com comprimento de onda de 632 nm (nanômetros) (ANDRADE, 2012).

Além do efeito bactericida, os lasers de baixa potência são reconhecidos por sua ação analgésica, biomoduladora e anti-inflamatória sobre tecidos duros e moles,

e pela restauração do equilíbrio biológico celular e das condições de vitalidade tecidual (ZANIN e BRUGNERA, 2007; BALATA et al., 2010).

A ação antimicrobiana dos lasers de baixa potência só começou a ser efetivamente estudada na última década, quando, com o objetivo de causar a morte seletiva das células tumorais, a terapia fotodinâmica (PDT) foi inicialmente idealizada para o tratamento do câncer. Tempos depois, a Odontologia passou a utilizá-la com o objetivo de destruir as bactérias envolvidas no desenvolvimento da cárie e da doença periodontal (BALATA et al., 2010).

LUI et al. (2011) avaliaram os efeitos da combinação da terapia fotodinâmica com laser de baixa potência como tratamento coadjuvante da periodontite crônica; 24 pacientes adultos não fumantes com periodontite crônica não tratada foram divididos aleatoriamente em dois grupos: no primeiro grupo (controle), apenas raspagem e alisamento radicular (RAR), e no segundo (teste) associação de RAR com terapia fotodinâmica (PDT). O protocolo da PDT constitui em aplicação de azul de metileno a 1%, tempo de pré-radiação de 3 minutos, com aplicação de laser de diodo de 904 nm, com potência 1,5 W, tempo de exposição 5-10 s/dente, com energia de 4 J/cm<sup>2</sup>. No início do tratamento foram avaliados os parâmetros periodontais, no primeiro e terceiro meses após o tratamento. O fluido do sulco crevicular (FSC) foi coletado para análise da interleucina- 1β (IL- 1β) no início, 1 semana e 1 mês após o tratamento. Os resultados apresentaram no grupo teste maior redução do percentual do sangramento à sondagem e profundidade de sondagem após 1 mês, quando comparado com o controle. Diminuição significante de IL- 1β no FSC foi observada em ambos os grupos após 1 semana, sendo que o grupo teste apresentou maior redução após 1 mês, quando comparado ao grupo controle. Nenhuma diferença estatística foi encontrada entre os grupos nos parâmetros periodontais após 3 meses. A PDT com laser de baixa potência seria benéfica como tratamento complementar da periodontite crônica.

A associação do tratamento periodontal mecânico com a terapia fotodinâmica nos pacientes imunossuprimidos com HIV foi eficaz, pois reduziu a profundidade clínica de sondagem e melhorou o nível de inserção clínica. A PDT previne o aumento da resistência microbiana; estudos clínicos randomizados controlados são necessários para avaliar os impactos da PDT na periodontite agressiva, nas doenças periodontais necrosantes, e em pacientes com diferentes tipos de imunossupressão (NORO FILHO, 2012).

NOVAES JR. et al., (2012) estudaram a mudança da microbiota subgengival de pacientes com periodontite agressiva, tratados com PDT, num único episódio ou por meio de RAR, sendo um estudo de boca dividida. Um total de dez pacientes dispostos aleatoriamente em cada grupo, e o protocolo de PDT utilizado foi utilização de laser de diodo de 660 nm de comprimento de onda, energia de 0,06 W/cm<sup>2</sup> e fluência de 212,23 J/cm<sup>2</sup>, sendo o agente fotossensibilizador utilizado o cloreto de fenotiazina (Sistema fotodinâmico Helbor®). Os resultados indicaram que o grupo PDT e RAR afetam diferentes espécies bacterianas, sendo que a PDT é mais efetiva na redução de Aa do que no grupo RAR. No entanto, o grupo RAR foi mais efetivo na redução de bactérias peridontopatógenas do complexo vermelho. A recolonização dos sítios tratados com PDT foi observada, especialmente Tf e Pg. Cada tratamento afeta um grupo bacteriano diferente, sugerindo que a associação dos tratamentos seria benéfica para o tratamento da periodontite agressiva.

#### **2.1.10. Reação em cadeia da polimerase (PCR)**

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é um método de síntese in vitro de ácidos nucléicos por meio do qual um segmento de DNA seria especificamente replicado de forma semiconservativa. E, em situações gerais, a PCR exibe limites de detecção excelentes. FLEMMING et al. (1995) avaliaram a sensibilidade e especificidade de métodos utilizados para detecção de *A. actinomycetemcomitans* na placa bacteriana subgengival, e demonstraram superioridade da PCR quando comparada à cultura com subsequentes provas bioquímicas. Entretanto, como apenas pequena quantidade do total da amostra é empregada, a alíquota utilizada talvez não conteria o micro-organismo alvo, sobretudo se esse estiver presente em proporções reduzidas.

CORTELLI et al (2003) mostraram que a PCR foi superior à cultura na detecção subgengival de *A. actinomycetemcomitans* e na identificação de sítios com periodontite.

## 2.2. OBJETIVOS

Avaliar a efetividade clínica e microbiológica da terapia fotodinâmica no tratamento da doença periodontal, em pacientes transplantados renais, e estabelecer um protocolo de tratamento por mensuração dos parâmetros clínicos periodontais, como profundidade clínica de sondagem (PS), recessão gengival (REC), nível de inserção clínica (NIC), índice de placa e índice de sangramento da boca toda (IPBT, ISBT) e local (IP, IS).

- Comparar o tratamento periodontal convencional com sua associação à terapia fotodinâmica, para tratamento da doença periodontal, e definir qual será mais eficaz.

## 2.3. HIPÓTESE

A PDT promove benefícios adicionais em relação à terapia convencional.

## 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo clínico de boca dividida formado de oito pacientes transplantados renais atendidos no Centro de Estudos e Atendimento a Pacientes Especiais - (CEAPE-UNIP), da Faculdade de Odontologia da Universidade Paulista, Campus Indianópolis, São Paulo – SP, apresentando doença periodontal crônica. Foram coletados dados referentes ao gênero, idade, tempo e motivo do transplante, doenças sistêmicas, doenças bucais e uso de medicações (ficha de anamnese padrão da Universidade Paulista- UNIP acrescida de tempo e motivo do transplante). Essas informações foram coletadas durante a anamnese, exame clínico, e por meio dos prontuários dos pacientes. O exame bucal foi feito pela própria pesquisadora, após calibragem, utilizando equipamentos de proteção individual (EPI), preconizados pelas normas universais de biossegurança. O projeto de pesquisa foi enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNIP- SP, sendo aprovado pelo parecer nº 304.200 (anexos 1A e 1B). Todos os pacientes foram esclarecidos sobre o benefício da pesquisa e as dúvidas foram esclarecidas; foi assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da participação na referida pesquisa (anexos 2A, 2B e 2C).

**Critérios de inclusão:** pacientes transplantados renais com periodontite crônica, presença de apenas um dente em quadrantes opostos e mais de três milímetros de profundidade de sondagem clínica (PS), em uso de imunossupressores orais prescritos pelo médico.

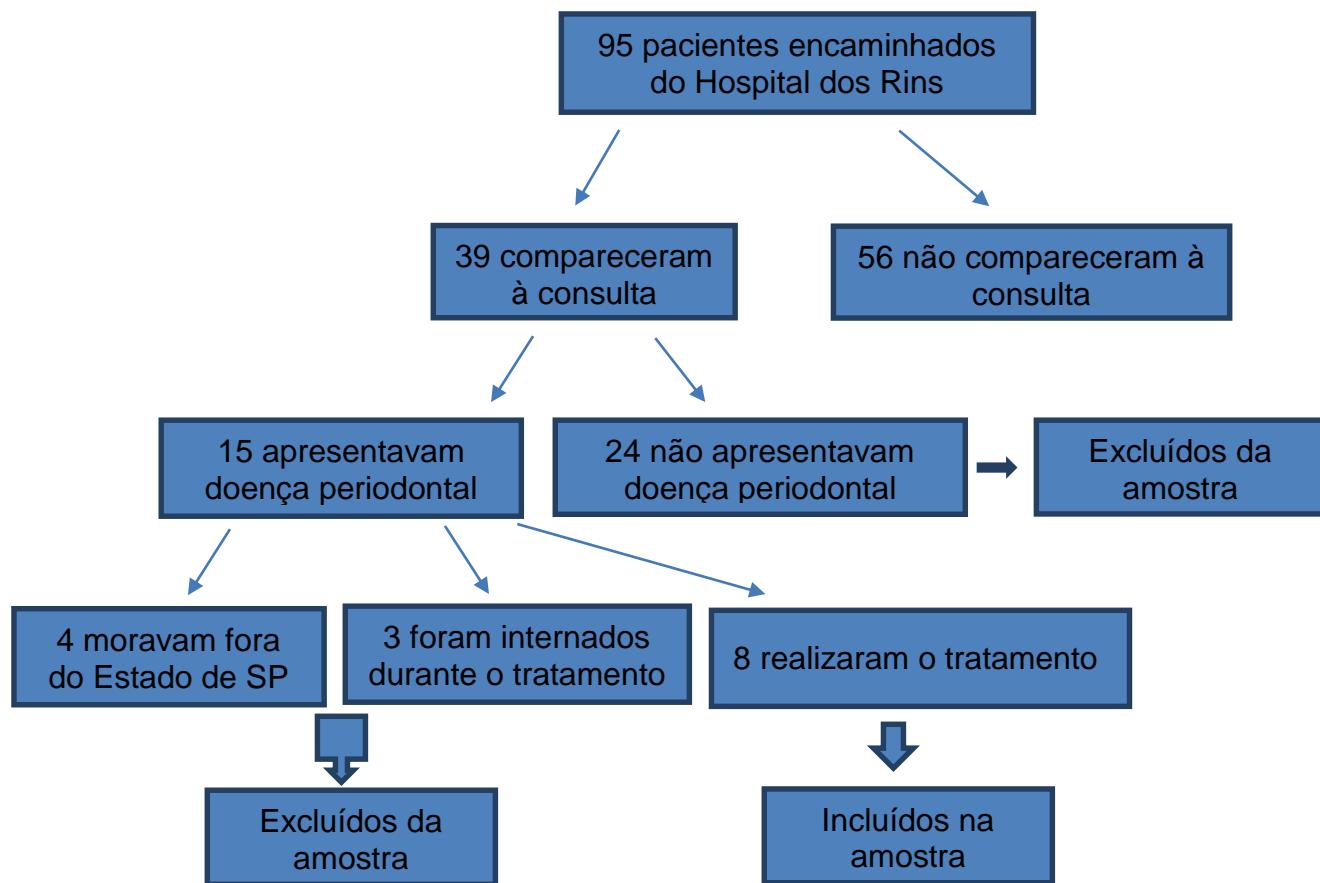
**Critérios de exclusão:** tratamento periodontal nos últimos 6 meses, gestantes, lactantes, pacientes que apresentaram tosse, edemas em membros inferiores, febre, dispneia, pulsoterapia com prednisona (3 a 5 dias), HAS não controlada.

**Grupo Controle (RAR)** - pacientes transplantados renais, com doença periodontal, em atendimento no CEAPE- UNIP, nos quais houve raspagem e alisamento radicular (RAR) com ultrassom, nos dentes envolvidos em todas as faces comprometidas.

**Grupo Teste (RAR+PDT)** - os mesmos pacientes transplantados renais, com doença periodontal, em atendimento no CEAPE- UNIP, nos quais houve raspagem e alisamento radicular (RAR) com ultrassom, associados à terapia fotodinâmica com azul de metileno 0,01% no quadrante oposto (aparelho de laser terapêutico vermelho; marca comercial: Mmoptics- Twin Flex,  $\lambda=660\text{nm}$  e 100 mW).

Foram coletados os dados de todos os pacientes dos dois grupos: Índice de placa de boca toda (IPBT), Índice de placa local (IP), Índice de sangramento de boca toda (ISBT), Índice de sangramento local (IS), posição da margem gengival (MG), profundidade clínica de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC) e coleta de material da bolsa periodontal, capacidade tampão da saliva (CTS), fluxo (FS) e pH salivar; esses parâmetros foram avaliados em um intervalo de tempo: imediatamente após (baseline), após uma semana (somente coleta de material da bolsa periodontal), seis semanas (exceto parâmetros salivares) e três meses.

**Fluxograma dos pacientes transplantados renais encaminhados para tratamento odontológico**



➤ **Materiais utilizados:**

- **Prontuário**

- ✓ Padrão da Universidade (anexos 3A, 3B, 3C e 3D)

- **Índice de Placa**

- ✓ Água
- ✓ Pedra pomes
- ✓ Taça de borracha
- ✓ Micromotor Kavo®

- ✓ Contra ângulo Kavo®
- ✓ Espelho clínico odontológico

#### **- Índice de Sangramento**

- ✓ Espelho clínico odontológico
- ✓ Sonda periodontal milimetrada Byboll's®
- ✓ Rolete de algodão
- ✓ Luz artificial

#### **- Coleta de material da bolsa periodontal para PCR**

- ✓ Gaze estéril
- ✓ Cone de papel número 35
- ✓ Tubo de eppendorf (figura 1)
- ✓ Caixa de papel para armazenar tubos

**Figura 1. Tubos de eppendorf**



**Fonte: autora**

### - Extração do DNA

- ✓ Kit Qiagen® - QIAamp DNA Mini Kit, Hilden, Alemanha (Figuras 2A e 2B)
- ✓ Ponteiras azul (1mL) amarela (200 mL) e branca (10 µL)
- ✓ Pipetas (figura 3)
- ✓ Centrífuga Sigma® laboratório de pós-graduação Odontologia (figura 4)
- ✓ Agitador tipo “vortex” (figura 5)

**Figuras 2A e 2B- Kit Qiagen® - QIAamp DNA Mini Kit, Hilden, Alemanha**



Fonte: autora

**Figura 3 - Pipetas**



Fonte: autora

**Figura 4 - Centrífuga Sigma®.**



Fonte: autora

**Figura 5 - Agitador tipo “vortex”**



**Fonte: autora**

- ✓ **Single PCR**
- ✓ Termociclador (Eppendorf Mastercycler® gradiente, Hamburgo, Alemanha) (figura 6)
  - ✓ Primers universais e específicos
  - ✓ Mix para PCR- Taq 2x Master Mix, New England Biolabs, Ipswich, MA- EUA)
  - ✓ Kit de reagente para marcação de peso molecular (gel loading dye blue 6x + DNA ladder 100 bases de base (bp)), New England Biolabs, Ipswich, MA- EUA)
  - ✓ Tubo 200 µL
  - ✓ Minicuba horizontal + fonte para eletroforese
  - ✓ Transiluminador Kodak Gel Logic 212 / UV 21 (figura 7)
  - ✓ Central de computador para captação de imagens

**Figura 6 - Termociclador**



Fonte: autora

**Figura 7- Transiluminador Kodak Gel Logic 212**



Fonte: autora

**- Fluxo salivar e capacidade tampão**

- ✓ Kit DentoBuff® (figura 8)
- ✓ Seringa 10 ml

**- pH salivar**

- ✓ fitas de pH fix 0-1

**Figura 8 - Kit DentoBuff®**



**Fonte: autora**

**- Debridamento Periodontal**

- ✓ Ultrassom: Cavitron®, Dentsply® (figura 9)
- ✓ Ponta 25 K FSI®-SLI®-10S
- ✓ Gaze estéril

**Figura 9 - Ultrassom: Cavitron®, Dentsply®**



**Fonte: autora**

**- Fotossensibilizante em solução de azul de metileno 0,01%, manipulado em farmácia de manipulação - Buenos Aires®**

- ✓ Seringa descartável
- ✓ Soro fisiológico

**- Aparelho de laser terapêutico vermelho; marca comercial: Mmoptics - Twin Flex, 660nm e 100 mW (figuras 10A e 10B).**

- ✓ Óculos de proteção fornecidos pelo fabricante

**Figuras 10A e 10B. Aparelho de laser Twinflex- 660 nm; 100 mW potência**



**Fonte: autora**

➤ **Metodologia de aplicação:**

**Índice de Placa Visível e Índice de Sangramento**

O Índice de sangramento foi realizado por meio de verificação dos pontos sangrantes visíveis, até 15 segundos após a sondagem, em seis sítios por dente.

O número de faces dentais sangrantes foi dividido pelo número total de faces dentais, obtendo-se o índice de sangramento.

O resultado desse teste foi anotado, e avaliadas a presença ou ausência de inflamação em um padrão binomial (contagem dicotômica).

Nesse sistema, o sangramento da margem gengival recebe marcação “1”, enquanto a ausência de sangramento recebe marcação “0”. (MÜHLEMANN e SON, 1971).

O resultado do índice de placa visível foi avaliado pelo Teste de AINAMO e BAY (1975), avaliando um padrão binomial (contagem dicotômica).

A placa visível recebeu marcação “1”, enquanto nenhuma placa visível recebeu marcação “0”.

#### **Posição da margem gengival (MG) em relação à junção cimento-esmalte (JCE)**

O posicionamento da margem gengival foi analisado de acordo com a distância da JCE, avaliada em seis sítios/dente, sendo positiva na retração gengival e negativa no aumento, sendo quantificada em milímetros.

#### **Profundidade clínica de sondagem (PS)**

Realizada com isolamento relativo, utilizando sonda milimetrada de 1 a 10 mm e iluminação artificial. A sonda foi introduzida na região da gengiva marginal e inserida de cada dente; a mensuração foi anotada na ficha clínica (figura 11).

**Figura 11 - Profundidade clínica de sondagem (PS)**



**Fonte: autora**

#### **Nível de inserção clínica (NIC)**

Foi obtido pela soma de MG e PS, avaliado em seis sítios por dente em milímetros.

### **Calibração do examinador**

O examinador responsável pelas medições foi calibrado previamente ao exame inicial. Três pacientes com periodontite crônica foram avaliados, com o intuito de coleta dos dados de PS e NIC, com intervalo de 24 horas entre as medições. O coeficiente de correlação interclasse foi de 94%.

### **Coleta do biofilme subgengival**

O biofilme subgengival da bolsa periodontal mais profunda do elemento dental, do mesmo paciente, nos dois grupos, foi coletado por introdução de cone de papel estéril nº 35, mantido por 30 segundos (figura 12). O material foi armazenado em microtubo plástico para microcentrifugação (eppendorf), com solução tampão de Tris - EDTA 0,5 mM, 300 $\mu$ L, identificado para cada paciente e mantido em temperatura de -20 °C até o ensaio.

**Figura 12 - Coleta de material da bolsa mais profunda do elemento dental**



**Fonte: autora**

### **Extração do DNA:**

Após o término das coletas, os tubos de coleta foram codificados para análise microbiológica cega. As amostras foram descongeladas previamente.

A extração do DNA ocorreu por meio de kit de extração QIAamp DNA Mini Kit® e obedeceu aos passos prescritos pelo fabricante:

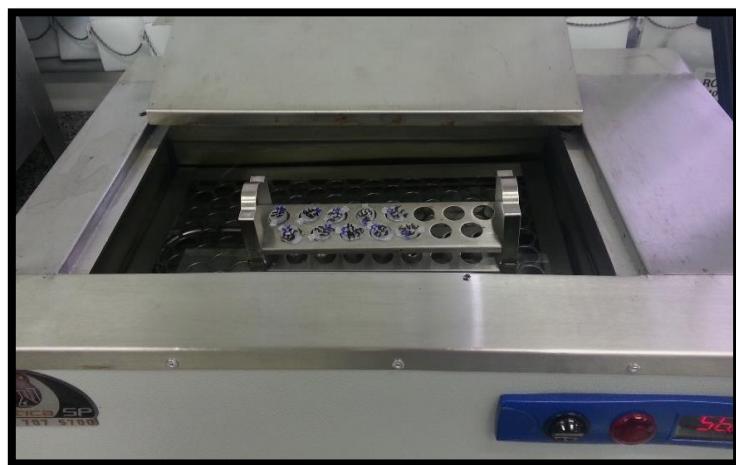
**1º passo:** Vortexar as amostras por 15 segundos;

**2º passo:** Remover os cones de papel com ajuda do bico de Bulsen, descartando-os;

**3º passo:** Centrifugar a 8928 xg por 4 minutos (4°C); após, descartar todo o sobrenadante;

**4º passo:** Colocar 200 µl do tampão AL + 20 µl da proteinase K, vortexar por 15 segundos e manter em banho maria por 30 minutos a 56°C (figura 13), e depois 15 minutos a 95°C (figura 14);

**Figura 13 - Amostras colocadas em banho maria por 30 minutos a 56°C**



**Fonte:** autora

**Figura 14 - Amostras colocadas em banho maria por 15 minutos a 95 °C**



**Fonte:** autora

**5º passo:** Adicionar 200  $\mu$ l de etanol puro e vortexar por 15 segundos;

**6º passo:** Transferir todo o líquido para uma coluna (com filtro) e centrifugar a 4722 xg por 1 minuto, transferir a coluna para um novo tubo;

**7º passo:** Adicionar na coluna 500  $\mu$ l do tampão AW1 e centrifugar a 4722 xg por 1 minuto;

**8º passo:** Passar a coluna para um novo tubo (sem filtro) e adicionar 500  $\mu$ l de AW2, centrifugar a 14462 xg por 5 minutos;

**9º passo:** Colocar a coluna em um eppendorf e adicionar 30  $\mu$ l do tampão AE, deixar 5 minutos em temperatura ambiente e centrifugar a 4722 xg por 1 minuto;

**10º passo:** Refiltrar a mesma coluna e centrifugar a 4722 xg por 1 minuto;

**11º passo:** Armazenar DNA extraído no freezer.

A extração do DNA promove quebra da parede celular, remoção de organelas e proteínas e obtenção do DNA total livre para a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).

### **Single PCR:**

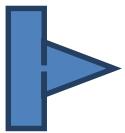
#### **Amplificação do DNA:**

O mix (Taq 2x Master Mix, New England Biolabs, Ipswich, MA- EUA) para reação em cadeia da polimerase (PCR) foi confeccionado obedecendo ao protocolo padronizado pelo fabricante (New England Biolabs®): Primer forward=50 µl; primer reverse= 50 µl; Taq 2x mix= 1250 µl; MgCl<sub>2</sub>= 125 µl; H<sub>2</sub>O= 525 µl, agitou-se. Foram adicionados 5 µl do DNA de cada amostra e 20 µl do mix e colocados em cada poço, de uma placa para PCR de 96 poços.

Foram levadas para termocirclador, no qual passaram por ciclos para cada patógeno estudado.

Os controles negativo e positivo foram adicionados nessa placa de 96 poços.

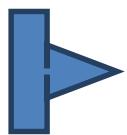
#### **- *Porphyromonas gingivalis* (Pg):**

- 1- Denaturação inicial:1 ciclo a 95ºC por 5 min
  - 2- Denaturação: a 95ºC por 1 min
  - 3- Anelamento: a 60ºC por 1 min
  - 4- Amplificação: a 68ºC por 45 s
  - 5- Amplificação final: 1 ciclo a 68ºC por 5 minutos
- 

#### **- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa)**

- 1- Denaturação inicial:1 ciclo a 95ºC por 5 min
  - 2- Denaturação: 95ºC por 30 s
  - 3- Anelamento: 60ºC por 45 s
  - 4- Amplificação: ciclos a 72ºC por 45 s
  - 5- Amplificação final: 1 ciclo a 72ºC por 5 minutos
- 

### **-*Tannerella forsythia* (Tf)**

- 1- Denaturação inicial: 1 ciclo a 95°C por 5 min
  - 2- Denaturação: 95°C por 30 s
  - 3- Anelamento: 60°C por 45 s
  - 4- Amplificação: ciclos a 72°C por 45 s
  - 5- Amplificação final: 1 ciclo a 72°C por 5 minutos
- 

### **Eletroforese em gel de agarose**

Foi confeccionado um gel de agarose a 1,5% para a eletroforese, nesse gel, das amostras armazenadas nos 96 poços.

Nesse caso, a agarose é utilizada como gel para a eletroforese. A agarose é um polissacarídeo e forma uma rede que prende as moléculas durante a migração. Dependendo da concentração de agarose, há diferença no gradiente de separação. Para preparar um gel de agarose, faz-se a mistura entre o pó de agarose e a solução tampão TBE 1x (TBE 10 X= Tris base=54 g; ácido bórico= 27,5 g; EDTA=20 ml; H<sub>2</sub>O= 500 ml, após diluir para TBE 1x= 50 TBE 10 x + 500 ml H<sub>2</sub>O)

Após fundir, coloca-se o gel loading dye blue - 6X (New England Biolabs, Ipswich, MA- EUA), que faz o DNA evidenciar quando exposto ao ultravioleta (UV). A menores temperaturas o gel ganha consistência. Um detalhe importante é a colocação do pente no gel durante o endurecimento. O pente cria poços que foram utilizados para a colocação das amostras. Foram colocados nesses poços 1 µl Gel Loading Dye Blue 6x) New England Biolabs, Ipswich, MA - EUA) diluído com gel RED (2:1) e 5 µl das respectivas amostras dos 96 poços. Sempre adicionar um controle positivo e negativo para que quando submetido ao UV tenha resultado. Em cada extremidade da cuba de eletroforese foi adicionado o reagente para marcação do peso molecular - DNA ladder – 100 bp (2 µl) - New England Biolabs, Ipswich, MA - EUA.

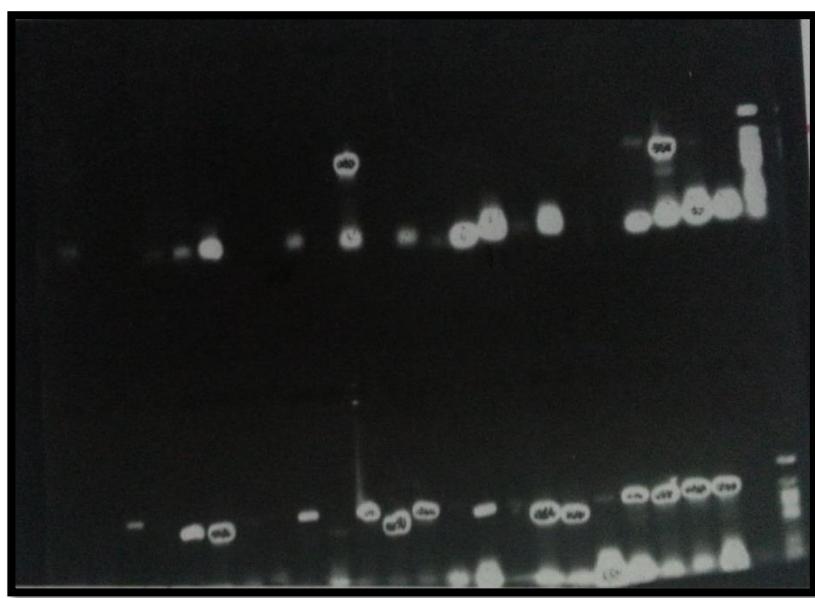
Esse processo é possível ser observado como uma corrida. Cada um é colocado numa pista e na presença de uma corrente elétrica deixa seu rastro. Esses rastros serão comparados.

Foram utilizados 3 primers de espécies específicas, com a detecção limite de 10 células/mL para qualquer um dos patógenos *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) e *Tannerella forsythia*

(Tf). O primer escolhido para detecção dos três patógenos marcará uma região específica do gene. O comprimento esperado do produto é Pg= 197bp, Aa= 360bp e Tf= 745bp.

Verificar o resultado após colocação do gel de agarose em contato com luz UV (ultravioleta), em aparelho transiluminador, manipular essas imagens no computador (figura 15).

**Figura 15 - PCR para detecção de Pg**



**Fonte: autora**

### **Fluxo salivar**

Foi realizado com o kit DentoBuff®, que contém tablete de goma base, copo de coleta graduado e indicador.

O paciente deve estar em jejum de duas horas. Mastigar a goma por 30 segundos e desprezar a saliva acumulada (não jogar fora a goma). Iniciar a contagem de 5 minutos, mastigando a goma e coletar a saliva no copo graduado, de 1 em 1 minuto, até completar os 5 minutos. Deixar a saliva coletada descansando por 2 minutos, logo após verificar a quantidade coletada e dividir por 5 para obtenção em ml/minutos (figura 16). Avaliar a partir dos escores do fabricante a quantidade do fluxo salivar.

Os escores adotados pelo fabricante são:

Quantidade	Avaliação do fluxo salivar
1,6 a 2,3 ml/min	<b>Fluxo salivar normal</b>
1,0 a 1,5 ml/min	<b>Fluxo salivar intermediário</b>
Menor 1,0 ml/min	<b>Fluxo salivar baixo</b>

**Figura 16 - Fluxo salivar coletado**



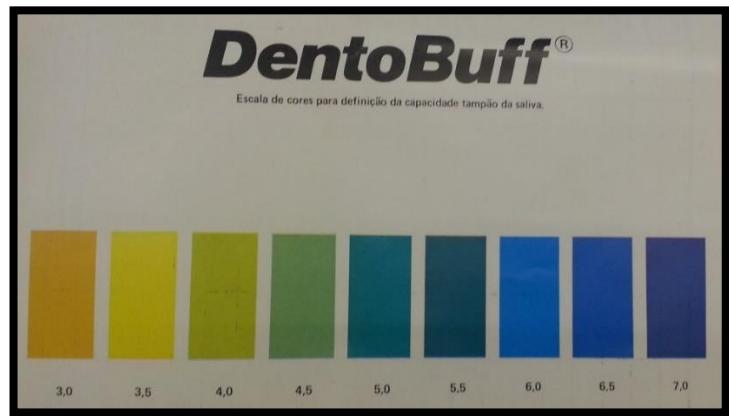
**Fonte: autora**

### **Capacidade tampão**

Retira-se 1,5 ml da mesma saliva, coletada para avaliar o fluxo salivar, que encontra-se no copo graduado, com auxílio de uma seringa e coloca-se 1,0 ml dessa no frasco que contém solução ácida (remova a tampa) + 4 gotas do indicador com auxílio do conta-gotas. Tampe novamente e agite por 10 segundos para homogeneização dos líquidos (saliva + solução ácida + indicador). Abra a tampa para remover o dióxido de carbono. Deixe repousar de 5 a 10 minutos, feche a tampa novamente e compare a cor da mistura com a escala de cores que acompanha o DentoBuff® na contracapa do manual (figuras 17A e 17B). Haverá um número correspondente à cor que avaliará a capacidade tampão da saliva.

Número	Avaliação da capacidade tampão
Menor que 4,5	Capacidade tampão baixa
4,5 a 5,5	Capacidade tampão intermediária
Maior que 5,5	Capacidade tampão normal

**Figuras 17A e 17B - Capacidade tampão - comparação da cor do frasco com o manual do fabricante**



**Fonte: autora**

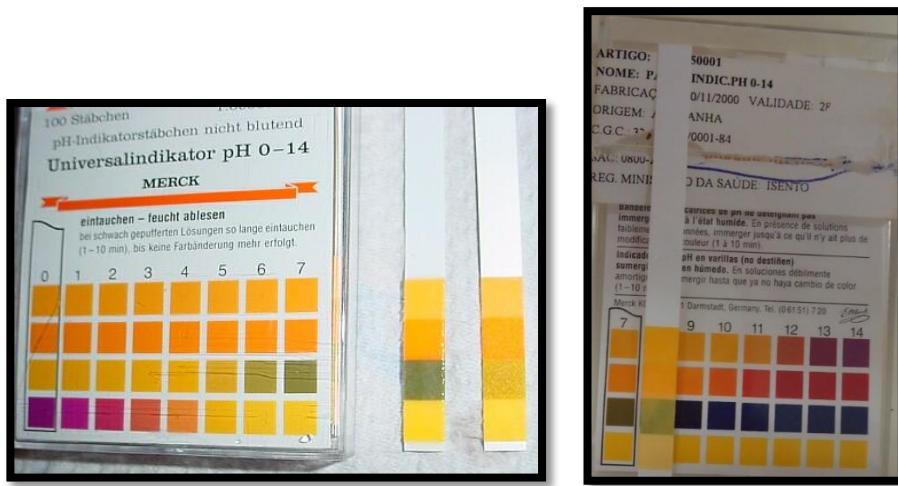
### **pH salivar**

Foi realizado com fitas de pH fix 0-14, Alemanha.

Colocar a fita na cavidade oral e aguardar de 1 a 10 minutos para mudança de cor. Comparar com a escala da caixa do teste (figuras 18A e 18B).

O período de desenvolvimento da pesquisa foi de junho de 2013 a junho de 2014.

**Figuras 18A e 18B - Teste de pH salivar - pH fix 0-14, Alemanha**



Fonte: autora

## Tratamento

Todos os pacientes receberam orientações sobre técnicas de escovações adequadas para auxiliar o sucesso do tratamento e motivação para adesão ao tratamento.

Foi coletado material da bolsa periodontal mais profunda do elemento dental prévio à terapia adotada em ambos os grupos (controle e teste).

Houve raspagem e alisamento radicular (RAR) pelo debridamento periodontal, com aparelho de ultrassom (cavitron®) em sessão única, com o objetivo de remover biofilme e cálculo subgengival (grupo RAR e grupo RAR+ PDT).

O grupo (RAR+PDT), na mesma sessão, foi submetido a terapia fotodinâmica (PDT), por meio da aplicação da solução do agente fotossensibilizante de azul de metileno (AM) 0,01%, com auxílio de uma seringa, a partir da parte mais profunda da bolsa periodontal (figura 19). O tempo de cinco minutos foi aguardado para que o corante penetrasse nos micro-organismos (figura 20) e irradiou-se com laser vermelho de baixa intensidade de potência (figura 21) de arseneto de gálio - alumínio (GaAlAS), utilizando como protocolo: comprimento de onda 660 nm, potência 100 mW, área de spot de 0,04 cm<sup>2</sup>, em modo contínuo de irradiação de 4 joules por ponto, totalizando 40 s/ponto e densidade de energia de 100 J/cm<sup>2</sup>, seis pontos por dente (3 vestibulares e 3 linguais ou palatinos; se houvesse bolsa apenas nas faces vestibulares, aplicou-

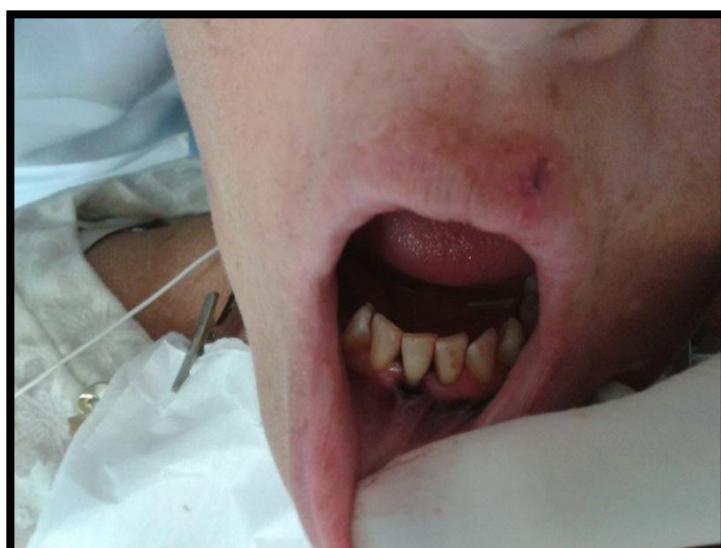
se somente nos 3 pontos vestibulares, o mesmo se aplicou se fossem só linguais e/ou palatinos), lavou-se em abundância com soro fisiológico para remoção do corante (figura 22).

**Figura 19 - Aplicação de azul de metileno 0,01%**



**Fonte: autora**

**Figura 20 - Tempo de escuro do corante - 5 minutos**



**Fonte: autora**

**Figura 21 - Aplicação de laser terapêutico vermelho  $\lambda= 660$  nm**



**Fonte: autora**

**Figura 22 - Aspecto final após lavagem com soro fisiológico 0,9%**



**Fonte: autora**

Na primeira semana houve o primeiro acompanhamento por meio da coleta de material da bolsa periodontal.

Após seis semanas, houve o segundo acompanhamento, coletando-se material da bolsa periodontal e avaliando-se os parâmetros clínicos: IPBT, IP local, ISBT, IS local, MG, PS, NIC, anotando os resultados obtidos na ficha clínica.

Após três meses ocorreu o terceiro acompanhamento, repetindo-se a coleta de material da bolsa periodontal e avaliando-se os parâmetros clínicos periodontais e coleta do pH e fluxo salivar e capacidade tampão da saliva, anotando os resultados na ficha clínica.

Com base nas distribuições dos dados e verificação das pressuposições probabilísticas, foram utilizados o teste paramétrico ANOVA com medidas repetidas (ANOVA *with repeated measure*) e teste não paramétrico Exato de Fisher.

Para os dados qualitativos (índice de placa visível e índice de sangramento) foi utilizada análise não paramétrica (Exato de Fisher).

Para os dados quantitativos (PS, NIC) foi utilizada análise estatística paramétrica ANOVA de medidas repetidas.

O programa estatístico utilizado foi o SPSS 2.21 (IBM), adotando-se  $\alpha = 0,05$ .

#### **4. RESULTADOS**

O gênero feminino tem 6 indivíduos, o que perfaz 75% da amostra; o masculino perfaz 25%.

A idade média foi de 43,1 anos ( $\pm 11,1$  anos) e o tempo de transplante de 63,4 meses ( $\pm 42,8$  meses).

Seis pacientes (75%) foram receptores de doadores cadáveres.

O principal motivo do transplante estava relacionado à Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), com 37,5%, seguido das nefrites (25%).

O regime imunossupressor tríplice era utilizado por 7 pacientes da amostra (87,5%); apenas 1 paciente utilizava terapia dupla (12,5%). As terapias imunossupressoras mais administradas aos pacientes foram: Myfortic+ tacrolimus+ prednisona (42,9%) e Azatioprina+ tacrolimus + prednisona (28,5%), seguidas de Myfortic+ ciclosporina A+ prednisona e Azatioprina+ ciclosporina A+ prednisona (14,3%).

As comorbidades mais relatadas pelos transplantados renais da amostra foram hipertensão arterial, seguida de diabetes mellitus e anemia, e disfunções da glândula tireoide.

O fluxo salivar mostrou-se normal nesse grupo de pacientes no início do tratamento, com média de 1,5 ml/min ( $\pm 0,7$ ); após 3 meses não houve alteração do valor (1,7 ml/min  $\pm 0,9$ ); a capacidade tampão também encontrava-se sem alterações no estágio inicial e após 3 meses (5,9 $\pm 1,1$  / 6 $\pm 1,1$ ).

O ph salivar encontrava-se dentro dos valores adequados, no início e após 3 meses, mesmo os pacientes utilizando medicações imunossupressoras (6,8 $\pm 1,1$  / 7,2 $\pm 0,9$ ).

Para a verificação da homocedasticidade dos dados foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, que demonstrou normalidade dos dados. Com isso, houve o teste paramétrico ANOVA de medidas repetidas para as variáveis de resposta: Profundidade clínica de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC). Os resultados demonstraram que não houve diferença estatística significante entre os grupos PDT e RAR no tempo inicial e depois de 45 dias para a profundidade clínica de sondagem ( $F=0,10$ ,  $p=0,75$ ), mas houve diferença estatística significante no tempo, independentemente do grupo ( $F=5,98$ ,  $p=0,01$ ), sendo que após 45 dias e 3 meses a profundidade de sondagem foi estatisticamente inferior se comparada à inicial, independentemente do grupo. Não foi verificada interação grupo\* tempo ( $F=0,07$ ;  $p=0,93$ ), conforme demonstrado na tabela 5.

Para a variável NIC não houve diferença estatística significante quanto à técnica utilizada ( $F=0,087$ ;  $p=0,77$ ) e ao longo do tempo analisado ( $F=0,47$ ;  $p=0,51$ ), tabela 5.

Para a variável MG-JCE não houve diferença estatística entre os fatores grupos ( $F=0,59$ ;  $p=0,46$ ), tempo ( $F=2,2$ ;  $p=0,17$ ), e não houve interação entre os fatores ( $F=0,19$ ;  $p=0,67$ ), conforme demonstrado na tabela 5.

**Tabela 5 - Médias e desvio-padrão da profundidade clínica de sondagem (PS), nível de inserção (NIC) e MG-JCE (distância margem gengival à junção cimento-esmalte) das diferentes técnicas no tempo inicial, após 45 dias e 3 meses.**

Variável	Grupos (n=8)	Inicial	45 dias	3 meses
PS	RAR+PDT	3,16 (0,67) <i>Aa</i>	2,77 (0,77) <i>Ab</i>	2,72 (0,76) <i>Ab</i>
	RAR	3,15 (0,63) <i>Aa</i>	2,69 (0,63) <i>Ab</i>	2,72 (0,80) <i>Ab</i>
NIC	RAR+PDT	4,10 (1,42) <i>Aa</i>	4,22 (2,09) <i>Aa</i>	3,84 (2,19) <i>Aa</i>
	RAR	4,17(1,39) <i>Aa</i>	3,85 (2,1) <i>Aa</i>	3,89 (2,40) <i>Aa</i>
MG- JCE	RAR+PDT	0,94 (1,03) <i>Aa</i>	1,44 (1,46) <i>Aa</i>	1,21(1,29) <i>Aa</i>
	RAR	1,1 (1,13) <i>Aa</i>	1,64 (2,13) <i>Aa</i>	1,65 (2,15) <i>Aa</i>

p≤0,05. Letras diferentes indicam diferença estatística pelo ANOVA medidas repetidas. Letras maiúsculas na vertical e minúsculas na horizontal.

Quanto à variável índice de placa local (IP Local) não houve diferença estatística significante quanto à técnica utilizada ( $F= 0,17$ ;  $p= 0,68$ ). Houve diferença estatística ao longo do tempo, independentemente da técnica utilizada ( $F= 5,16$ ;  $p= 0,05$ ), e não houve interação grupo\*tempo ( $F= 1,8$ ;  $p= 0,21$ ). Para a variável IS local não houve diferença estatística significante quanto à técnica utilizada ( $F=0,19$ ;  $p=0,89$ ); entretanto, houve diferença ao longo do tempo, independentemente da técnica ( $F=6,5$ ,  $p= 0,038$ ), e não houve interação grupo\*tempo ( $F=4,17$ ;  $p=0,08$ ). O IS Local no grupo PDT apresentou uma diminuição significativa do tempo inicial para os demais tempos, e após 45 dias e 3 meses os resultados foram semelhantes. Já para o grupo RAR, os valores de IS local foram superiores no tempo inicial e após 3 meses, quando comparados com 45 dias (tabela 6).

**Tabela 6 - Médias e desvio-padrão do Índice de Placa (IP) e Índice de Sangramento (IS) local das diferentes técnicas no tempo inicial, após 45 dias e 3 meses.**

Variável	Grupos (n=8)	Inicial	45 dias	3 meses
IP Local	RAR+PDT	60,91(32,59) <i>Aa</i>	42,89 (19,74) <i>Ab</i>	31,89 (15,52) <i>Ab</i>
	RAR	50,51(38,57) <i>Aa</i>	46,44(29,84) <i>Ab</i>	44,37 (17,91) <i>Ab</i>
IS Local	RAR+PDT	68,17 (23,72) <i>Aa</i>	39,61 (21,10) <i>Ab</i>	41,82 (19,33) <i>Ab</i>
	RAR	57,81 (31,61) <i>Aa</i>	29,55 (19,41) <i>Ab</i>	59,2 (31,18) <i>Aa</i>

p≤0,05. Letras diferentes indicam diferença estatística pelo ANOVA medidas repetidas. Letras maiúsculas na vertical e minúsculas na horizontal.

Ao se comparar o IPBT inicial ao longo do tempo (45 dias e 3 meses), não foram verificadas diferenças significantes ( $F=0,36$ ,  $p=0,56$ ); entretanto, para a variável ISBT houve redução significante após 45 dias e 3 meses quando comparada com o início ( $F=9,85$   $p=0,01$ ), conforme demonstrado na tabela 7.

**Tabela 7- Médias e desvio-padrão do índice de placa e sangramento de boca toda (IPBT e ISBT) no tempo inicial, após 45 dias e 3 meses.**

Variável	Inicial	45 dias	3 meses
IPBT	42,82 (29,15) A	43,51 (17,63) A	36,71 (15,54) A
ISBT	44,05 (15,71) A	26,05 (10,60) B	37,24 (21,47) B

$p\leq 0,05$ . Letras diferentes indicam diferença estatística pelo ANOVA medidas repetidas.

Para a variável nominal (negativo ou positivo) bacteriana na região foi aplicado o teste Exato de Fisher para verificar se existe diferença entre os grupos nos diferentes tempos. Os resultados demonstraram que não houve diferença na frequência de detecção de Pg no baseline, 45 dias e 3 meses, mas no 7º dia no grupo RAR+PDT houve maior frequência de positivo se comparado com o grupo RAR, sendo estatisticamente significante ( $p=0,01$ ). O mesmo observou-se para a bactéria Aa. Houve maior número de presença de bactérias no 7º dia para o grupo RAR+PDT quando comparado com o RAR ( $p=0,04$ ). Já nos demais tempos não houve diferença estatística significante, conforme demonstrado na tabela 8.

**Tabela 8- Frequência (%) dentro da técnica) da presença ou ausência bacteriana (Pg ou Aa) em função dos grupos (RAR+PDT e RAR) ao longo do tempo.**

Bactéria	Baseline		7 dias		45 dias		3 meses	
	negativo	positivo	negativo	positivo	negativo	positivo	negativo	positivo
Pg	RAR+PDT	15 (60)	10 (40)	13 (52)	12 (48)	15 (60)	10 (40)	10 (40)
	RAR	15 (53,57)	13 (46,43)	24 (85,71)	4 (14,29)	10 (35,71)	18 (64,29)	6 (21,43)
p-valor		0,84		0,01		0,13		0,24
Aa	RAR+PDT	23 (92)	2 (8)	21 (84)	4 (16)	23 (92)	2 (8)	21 (84)
	RAR	26 (92,86)	2 (7,14)	28 (100)	0 (0)	27 (96,43)	1 (3,57)	24 (85,71)
p-valor		0,68		0,04		0,59		0,84

p≤0,05. Letras diferentes indicam diferença estatística pelo teste Qui-quadrado e Exato de Fisher.

Pg= *Porphyromonas gingivalis*; Aa= *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Os resultados demonstraram que não houve diferença na frequência de contagem Tf nos diferentes grupos em função dos tempos (baseline, 7 dias, 45 dias e 3 meses) (tabela 9).

**Tabela 9- Frequência (%) dentro da técnica) da presença ou ausência bacteriana Tf em função dos grupos (RAR+PDT e RAR) ao longo do tempo.**

Bactéria	Baseline		7 dias		45 dias		3 meses	
	negativo	positivo	negativo	positivo	negativo	positivo	negativo	positivo
Tf	RAR+PDT	5 (50)	5 (50)	6 (60)	4 (40)	2 (20)	8 (80)	7 (70)
	RAR	3 (42,86)	4 (57,14)	3 (42,86)	4 (57,14)	2 (28,57)	5 (71,43)	4 (57,14)
p-valor		1		0,64		1		0,64

p≤0,05. Letras semelhantes indicam semelhança estatística pelo teste Exato de Fisher.

Tf= *Tannerella forsythia*

## 5. DISCUSSÃO

Para conseguir sucesso no tratamento periodontal é necessária a eliminação dos fatores que contribuem para a destruição dos tecidos periodontais, entre eles o biofilme dental. Por meio da raspagem e alisamento radicular pode-se obter a redução da microbiota subgengival, no entanto o uso isolado dessa terapia não é capaz de manter os baixos níveis de micro-organismos por períodos mais longos, pois esses procedimentos apresentam limitações, como dificuldade de acesso a áreas de furcas, bolsas profundas e sítios distais de molares. Por isso, é imprescindível associar

métodos coadjuvantes ao tratamento periodontal básico, como a terapia fotodinâmica (PDT) (ALMEIDA et al., 2006; ANDRADE, 2012), que seria benéfica, pois é de fácil aplicação, baixo custo, não induz resistência bacteriana e surge como método de redução microbiana por necrose celular, por meio da associação de uma fonte de luz (laser) e agente fotossensibilizante (MALIK et al., 1992; CHAN, LAI, 2003; HAMBLIN, HASSAN, 2004; YAMADA JR et al., 2004; DEMIDIVA, HAMBLIN, 2005; ALMEIDA et al., 2006; JORI et al., 2006; PERUSSI, 2007; KONOPKA, GOSLINSKI, 2007; ZANIN, BRUGNERA, 2007; BALATA et al., 2010 ; ANDRADE, 2012; NORO FILHO, 2012); a terapia fotodinâmica adotada em nosso estudo não apresentou diferença em relação ao tratamento convencional por meio de RAR, foi possível verificar sua efetividade, ser de baixo custo e não interagir com as medicações tomadas pelos pacientes.

A terapia periodontal reduz a inflamação e melhora a função endotelial, levando a microcirculação e filtração renal mais eficazes, porém ainda existem poucos estudos. Um estudo revelou não haver diferença estatística em relação aos parâmetros periodontais, no grupo de pacientes saudáveis e transplantados renais, no início e 3 meses após o tratamento, porém mudanças clínicas em relação a PS, NIC e biofilme supragengival foram observadas em ambos os grupos. A terapia mecânica periodontal revelou menor efeito sobre as espécies bacterianas dos pacientes transplantados renais comparados ao grupo saudável e nos sítios que não responderam à terapia convencional. Constatou-se aumento desses patógenos no grupo transplantado, porém no início do tratamento os patógenos periodontais eram semelhantes em ambos os grupos (ARTENSE et al., 2012). Nossa evidenciou a diminuição da PS após 45 dias e 3 meses, independentemente do grupo analisado, melhora do IP e IS locais ao longo do tempo, sendo que no grupo PDT houve diminuição do IS local do inicial para os demais tempos, e aos 45 dias 3 meses foram semelhantes; o grupo RAR apresentou diminuição do IS local aos 45 dias.

Estudos relataram que a LILT, associada ao uso de corantes fotossensibilizadores, como o azul de metileno, foi útil no intuito de reduzir bactérias periodontopatogênicas em sítios com doença periodontal (CHAN, LAI, 2003; ALLISON et al., 2004; ALMEIDA et al., 2006; BALATA et al., 2010; NORO FILHO, 2012). Em nosso estudo foi utilizado azul de metileno 0,01% no grupo PDT, porém a frequência dos patógenos Pg e Aa foi maior no 7º dia após a terapia, quando comparado ao RAR.

IOANNOU et al. (2009) avaliaram clinicamente e microbiologicamente a instrumentação manual e o debridamento com ultrassom em 33 pacientes com

periodontite crônica. As duas terapias resultaram em melhoras estatisticamente significantes dos sinais clínicos, e após 3 meses de tratamento houve redução do número de bactérias. Os autores concluíram que as duas modalidades de tratamento apresentaram o mesmo resultado clínico no tratamento da periodontite crônica. Concluímos que não houve diferença entre os grupos com relação a PS, NIC, MG-JCE.

READY et al. (2008) estudaram o método Nested Multiplex PCR para a detecção de três bactérias do biofilme subgengival coletado antes do tratamento, 2 e 6 meses após o tratamento, de 107 pacientes com periodontite crônica generalizada. A proporção de pacientes com bactérias antes do tratamento foi: *Tannerella forsythia* (Tf) 81%, *Porphyromonas gingivalis* (Pg) 78% e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) 47%. Após 2 meses houve redução do número de bactérias dos pacientes com Pg 46%, Tf 63%, mas não do Aa com 50%, quando comparado com o pré-tratamento. Nos 6 meses de controle os pacientes apresentaram Pg 43%, Aa 31% e Tf 63%. Notou-se no início e após 2 meses de tratamento que indivíduos com apenas uma espécie de patógeno tiveram nível maior de doença periodontal quando comparados a pacientes com dois ou três espécies desses patógenos periodontais. Este trabalho sugere que a redução do número de uma espécie bacteriana presente estaria associada ao aumento da severidade da doença periodontal. Os resultados apresentados no estudo mostraram não haver diferença na frequência de contagem de Pg e Aa no baseline, 45 dias e 3 meses, mas no 7º dia o grupo de PDT apresentou maior frequência desses patógenos se comparado com o grupo de RAR; já o patógeno Tf não apresentou diferença estatística entre os grupos em função do tempo.

Os estudos analisados até o momento demonstram a possibilidade da utilização dos lasers de baixa intensidade HeNe (632.8nm) e Diodo (635-904nm) como aceleradores da reparação tecidual e para redução bacteriana, quando associados a corantes fotossensíveis CHAN, LAI, 2003; HAMBLIN, HASSAN, 2004; ALMEIDA et al., 2006; BALATA et al., 2010; ANDRADE, 2012; NORO FILHO, 2012); utilizamos laser vermelho de arseneto de galio e alumínio para a terapia adotada no estudo.

O azul de metileno possui uma fonte de absorção no comprimento de onda mais longo que 620 nm, sendo que a penetração da luz no tecido é considerada ótima (NORO FILHO, 2012); a opção para utilização do azul de metileno está relacionada

ao fato de utilizarmos um laser vermelho que apresenta comprimento de onda de 660 nm, permitindo o efeito pretendido com a terapia. Para o presente estudo o protocolo estabelecido para utilização consiste na associação do agente fotossensibilizante azul de metileno 0,01%, ao laser de baixa potência de arseneto de gálio e alumínio (GaAlAs), num comprimento de onda de 660 nm e potência de 100 mW, com o intuito de promover a ação antimicrobiana. A ação seletiva dessa terapia não afeta células sadias e não há interação medicamentosa com os medicamentos utilizados por esses pacientes, que são suas características mais importantes.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Houve melhora da PS após 45 dias e 3 meses, independentemente do grupo analisado; as variáveis NIC e MG-JCE não apresentaram diferenças estatísticas quanto ao grupo e o tempo analisado.

O IP local e IS local apresentaram melhora ao longo do tempo, independentemente da técnica utilizada, sendo que o IS local no grupo PDT foi inferior quando comparamos o tempo inicial com os demais tempos (45 dias e 3 meses); porém nestes foram semelhantes, enquanto o grupo RAR apresentou melhores resultados aos 45 dias. Houve redução do ISBT após 45 dias e 3 meses do tratamento.

Não houve diferença na frequência dos patógenos Pg, Aa e Tf nas diferentes terapias no tempo inicial, 45 dias e 3 meses, porém houve maior frequência de Pg e Aa no 7º dia do grupo PDT.

A terapia fotodinâmica pode ser opção de tratamento da doença periodontal nos pacientes transplantados renais, pois não há interação medicamentosa e sua efetividade é semelhante à terapia convencional.

Dentre os micro-organismos que comporiam o biofilme encontram-se Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Prevotella intermedia, Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium nucleatum, Treponema denticola, Compylobacter rectus, Eikenella corrodens, Micromona microns, e Eubacterium sp. Na pesquisa fizemos a análise microbiológica de 3 espécies: Aggregatibacter actinomycetemcomitans, , Porphyromonas gingivalis e Tannerella forsythia, pelo fato de não ter ocorrido diferença na análise microbiológica, sugere presença de outros patógenos que compõe o biofilme dental nas amostras analisadas, pois, apesar de não haver diferença estatística na frequência dos patógenos, houve melhora em relação aos

parâmetros periodontais analisados ao longo do tempo, independente da técnica realizada.

Existem três aspectos vantajosos da PDT em relação à terapia periodontal convencional: não haver interações medicamentosas entre todos os medicamentos imunossupressores utilizados na rotina diária dos transplantados renais, não ser administrado via sistêmica e não proporcionar efeitos colaterais adversos.

Frente às pequenas vantagens em relação a PDT e a terapia periodontal convencional, mesmo havendo a necessidade de outras pesquisas, aumentando a casuística, demonstrou-se efetiva e recomendada, como protocolo para o tratamento da doença periodontal em pacientes transplantados renais atendidos no CEAPE – UNIP SP.

## REFERÊNCIAS

1. ABEL, E.A. Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ transplant recipients. **J Am Acad Dermatol**, v. 21, p.167-79, 1989.
2. AGHAHOSSEINI, D.D.S. et. al. Methylene blue- mediated photodynamic therapy: a possible alternative treatment for oral lichen planus. **Laser Surg Med**, v. 38, p. 33-8, 2006.
3. AINAMO, J; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int Dent J**, v. 25, p.229–235, 1975.
4. ALFRADIQUE, Maria Elmira et al. Internações por condições sensíveis à atenção primária: a construção da lista brasileira como ferramenta para medir o desempenho do sistema de saúde (Projeto ICSAP – Brasil). **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 6, 2009.
5. ALLISON, R.R. et. al. Photosensitizers in clinical PDT. **Photodiagnosis Photodyn Ther**. v. 1, p. 27-42, 2004.
6. ALMEIDA, J.M. et al. Terapia fotodinâmica: uma opção na terapia periodontal. **Arq Odontol**, v. 42, p. 199-210, 2006.
7. AL-MOHAYA, A. et al. Oral lesions in Saudi renal transplant patients. **Saudi J Kidney Dis Transplan**, v. 20, p. 20–29, 2009.
8. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 33, Suppl. 1, p. S62–69, 2010.
9. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes – 2013. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 36, n. Suppl. 1, p. S11–66, 2013.
10. AMMATUNA, P. et al. Detection of Epstein–Barr virus (EBV) DNA and antigens in oral mucosa of renal transplant patients without clinical evidence of oral hairy leukoplakia (OHL). **J Oral Pathol Med**, v. 27, p. 420–427, 1998.
11. AMMATUNA, P. et al. Presence of Epstein–Barr virus, cytomegalovirus and human papillomavirus in normal oral mucosa of HIV-infected and renal transplant patients. **Oral Dis**, v. 7, p.34–40, 2001.
12. ANDRADE D.P. A doxiciclina como adjuvante no tratamento da periodontite. **Int J Dent**, v. 8, p. 202-9, 2009.

13. ANDRADE, D.M.R. **Tratamento da Doença Periodontal, Utilizando a Terapia Fotodinâmica com o Verde de Malaquita em Pacientes HIV/AIDS, Analisando a Microbiota Periodontal através da Reação de Polimerase em Cadeia.** 2012. 36p. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Paulista São Paulo, 2012.
14. ANGELOPOULUS A.P.; GOAZ, P.W. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.34, p. 898-906, 1972.
15. ARTENSE, H.P.C. Effect of non-surgical periodontal treatment on the subgingival microbiota of patients with chronic kidney disease. **Braz Oral Res**, v. 26, p. 366-72, 2012.
16. BALATA, M.L. et al. Terapia fotodinâmica como adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico. **Periodontia**, v. 20, p. 22-32, 2010.
17. BARCLAY, S. et al. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. **J Clin Periodontol**, v.19, p. 311-314, 1992.
18. BECKER J. LESER U. MARSOHALL M. et al. Expression of proteins encoded by Epstein-Barr virus trans-activator genes depends on the differentiation of epithelial cells in hairy leukoplakia. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 88, p. 8332-6, 1991.
19. BENNET, A. M. et al. Association of TNF-alpha serum levels and TNFA promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction. **Atherosclerosis**, v. 187, p. 408-14, 2006.
20. BLACH, A. et al. The influence of chronic periodontitis on serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. **Clin Transplant**. v. 23, p. 213-219, 2009. doi:10.1111/j.1399-0012.2008.00931.
21. BODET, C.; CHANDAD, F.; GRENIER, D. Porphyromonas gingivalis-induced inflammatory mediator profile in an ex vivo human whole blood model. **Clin Exp Immunol**, v. 143, p. 50-57, 2006.
22. BOREL JF (1986) **Cyclosporin and its future**. In: Borel JF (ed) Cyclosporin. Progress in Allergy, vol. 18. Karger, Basel, p 9-18.
23. BOTTINI, P.V. et al. Monitoramento dos níveis de ciclosporina em sangue total em transplantes renais. **Rev Assoc Med Bras**, v. 44, p.176-8, 1998.

24. BRANCO, L.P.C. **Aumento de volume gengival induzido por fármacos.** 2010. Monografia (Graduação Medicina Dentária) - Universidade do Porto, Porto, 2010.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica.** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 128 p.: il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 37).
26. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Rastreamento.** Brasília: Ministério da Saúde, 2010. (Cadernos de Atenção Primária, n. 29).
27. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus.** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 160 p.: il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36).
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais.** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília: Ministério da Saúde, 2006.56 p. (Cadernos de Atenção Básica; 14) (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
29. BRODY T.M; MINNEMAN K.P. **Farmacologia Humana.** 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsivier, 2006.
30. BRUNO, R. M.; GROSS, J. L. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6- year follow-up study. **Journal of Diabetes and its Complications**, [S.I.], v. 14, n. 5, p. 266–271, 2000.
31. BUSTOS, D.A. et al. Human papillomavirus infection in cyclosporin-induced gingival overgrowth in renal allograft recipients. **J Periodontol**, v. 72, p. 741-4, 2001.
32. CALNE, R.Y.; et al. Cyclosporin-A in clinical organ grafting. **Transplant Proc**, v. 13, p. 349–358, 1981.
33. CARRANZA, F. A.; NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H. **Periodontia clínica.** Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2007, p.724-727.

34. CARVALHO A.A.T; FIGUEIRA M.A.S; MELO S.H.L. Transplante renal: A influência da terapia imunossupressora na prevalência de manifestações estomatológicas. **Odontol Clín - Cient**, v.2, p. 165-174, 2003.
35. CASTRONOVO, et al. The effect of nonsurgical periodontal treatment on the severity of drug-induced gingival overgrowth in transplant patients. **Quintessence Int**, v.45, p. 115–124, 2014. doi: 10.3290/j.qi.a31013.
36. CEBECI, I. et al. The effect of verapamil on the prevalence and severity of cyclosporine-induced gingival overgrowth in renal allograft recipients. **J Periodontol**, v. 67, p.1201–1205, 1996.
37. CEZARIO, E. et al. Gingival overgrowth in renal transplant subjects medicated with tacrolimus in the absence of calcium channel blockers. **Transplantation**, v. 85, p. 232–236, 2008.
38. CHAN, Y.; LAI, C.H. Bactericidal effects of different laser wavelengths on periodontopathics germs in photodynamic therapy. **Lasers Med Sci**, v. 18, p. 51-5, 2003.
39. CORTELLI, S.C. et al. PCR e cultura na detecção subgengival de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: estudo comparativo. **Cienc Odontol Bras**, v. 6, p. 58-64, 2003.
40. COSTA FILHO, J. Z.; PADILHA, W.S.M.; SANTOS, E.K.N. Cuidados odontológicos em portadores de insuficiência renal crônica. **Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-fac**, v. 7, p. 19-28, 2007.
41. COSTA, F.O. et al. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under Tacrolimus or Cyclosporin regimens. **J Periodontol**, v. 77, p. 969-975, 2006.
42. DALEY, T.D.; WYSOCKI, G.P.; DAY, C.D. Clinical and pharmacological correlation in cyclosporin-induced gingival hyperplasia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 62, p. 417–421, 1986.
43. DE LA ROSA GARCÍA, E.; MONDRAGÓN, P. The effect of mycophenolate mofetil and azathioprine on gingival overgrowth associated with cyclosporin A use in kidney transplant patients. **Nefrología**, v. 29, p. 474-478, 2009.
44. DE LA ROSA, E. et al. Oral lesions in a group of kidney transplant patients. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 10, p. 196–204, 2005.

45. DE OLIVEIRA, C.F. et al. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. **J Periodontol**, v.77, p.969-975, 2006.
46. DEBORSKA, D. et al. Human herpesvirus- 6 in renal transplant recipients: potential risk factors for the development of human herpesvirus-6 seroconversion. **Transplant Proc**, v.35, p. 2199-2201, 2003.
47. DEMIDOVA, T.N.; HAMBLIN, M.R. Effect of cell-photosensitizer binding and cell density on microbial photoinactivation. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 49, p. 2329-35, 2005.
48. DIAS, L.Z.S., PIOL, S.A.C.; ALMEIDA, C.S.L. Atual classificação das doenças periodontais. **UFES Rev Odontol**, v.8, p.59-65, 2006.
49. DIRSCHNABEL, A.C. et al. Clinical oral findings in dialysis and kidney-transplant patients. **Quintessence Int**, v. 42, p. 127–133, 2011.
50. DOMINIAK, A.; INTERWICZB. SWOBODA, E.; OLSZEWSKI, W.L. Endogeneous Sources of Infection in Transplant Recipients. **Ann Transplant**, v.11, n. 4, p. 30-37, 2006.
51. DUNCAN, B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R. J. **Medicina ambulatorial**: condutas de atenção primária baseada em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
52. ELLENHORN, J.D.I. et al. Activation of human T cells in vivo following treatment of transplant recipients with OKT3. **Transplant Rev**, v. 50, p.608-12, 1990.
53. ENGEL, C.L.; ENGEL, H.F. Insuficiência renal aguda. **Nefro medcurso**. v. 5, p.11-13, 2008.
54. FERREIRA, C.L.R.A.; FERREIRA,M.G. Características epidemiológicas de pacientes diabéticos da rede pública de saúde: análise a partir do sistema HiperDia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 1,p. 80-86, 2009. Doi: <10.1590/S0004-27302009000100012>.
55. FERREIRA, U. et al. Transplante renal: Aspectos atuais. **Rev Bras Med**,v. 50, p. 1499-1507,1993.
56. FLEMMIG, T.F. et al. Identification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in subgingival plaque by PCR. **J Clin Microbiol**, v. 12, p. 3102-5, 1995.

57. GARCEZ, A.S. et al. Antimicrobial effects of photodynamic therapy on patients with necrotic pulps and periapical lesion. **J endod**, v. 34, p. 138-42, 2007.
58. GELDER, T.V. et al. Oral ulcers in kidney transplant recipients treated with sirolimus and mycophenolate mofetil. **Transplantation**, v. 75, p. 788-791, 2003.
59. GERA, I.; KEGLEVICH, T. A case history of a kidney transplant patient with ciclosporin-induced gingival overgrowth combined with chronic periodontitis. **Perio**, v. 4, p. 287-293, 2007.
60. GHAFARI, A. et al. Gingival enlargement and its risk factors in kidney transplant patients receiving cyclosporine a. **Iran J Kidney Dis**, v. 4, p. 66-70, 2010.
61. GHISDAL, L. **International Consensus Guidelines on NODAT** foi publicado em 2003, Transplant International I, 2012.
62. GONDIM L.A.M, et al. Manifestações estomatológicas em receptores de transplante renal: Uma revisão sistemática. **Rev Assoc Med Rio Gd do Sul**, v. 53, p.16-21, 2009.
63. GONWA, T. et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil ou azathioprine versus Cyclosporine + mycofenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. **Transplantation**, v. 75, p. 2048-53, 2003.
64. GREENBERG, K.V.; ARMITAGE, G.C.; SHIBOSKI, C.H. Gingival enlargement among renal transplant recipients in the era of new-generation immunosuppressants. **J Periodontol**, v. 79, p. 453:460, 2008.
65. GREENSPAN, D. et al. Oral hairy leukoplakia in an HIV-negative renal transplant recipient. **J Oral Pathol Med**, v.18, p. 32-34, 1989.
66. GROSS, J. L. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 28, n. 1, p. 164-176, 2005.
67. GROSS, J. L. et al. Screening for diabetic nephropathy: is measurement of urinary albumin to creatinine ratio worthwhile? **Diabetes Care**, Alexandria, v. 22, n. 9, p. 1599-1600, 1999.
68. GUDAPATI, A.; AHMED, P.; RADA, R. Dental Management of Patients with Renal Failure. **Gen Dent**, v. 50, p. 508-11, 2002.

69. GUGGENHEIMER, J.; MOORE, P.A. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. **J Am Dent Assoc**, v.134, p.61–69, 2003.
70. HALLORAN, P.F. Imumunosuppressive drugs for kidney transpantation. **N Eng J Med**. v. 351, p. 2715-29, 2004.
71. HAMBLIN, M.R.; HASSAN, T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease. **Photochem Photobiol Sci**, v. 3, p. 436-50, 2004.
72. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial (CBHA). **Arq. Bras. Endocrinol Metabol**. v.43, n.4, p.257-286, 1999.
73. INCERTI, J. et al. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 20, n. 11, p. 2402–2407, 2005.
74. IOANNIDOU, E. et al. Periodontitis case definition affects the association with renal function in kidney transplant recipients. **Oral Dis**, v.16, p. 636-642, 2010. doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01665.x.
75. IOANNOU, I. et al. Hand instrumentation versus ultrasonic debridement in the treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical and microbiological trial. **J Clin Periodontol**, v. 36, p.132-41, 2009. doi:10.1111/j.1600051X.2008.01347.x.
76. JACOBSSON, L.T. et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, v. 2, p. 1213-18, 2005.
77. JESUS, P.H.S. **Prevalência das lesões bucais em transplantados renais: correlação da sobrevida do enxerto e com o risco cardiovascular**. 2013. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2013.
78. JORI, G. et al. Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications. **Lasers Surg Med**, v. 38, p. 468-81, 2006.
79. KAPLAN, N. M. **Kaplan's clinical hypertension**. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
80. KHOORI, A.H. et al. The effect of cyclosporine with and without nifedipine on gingival overgrowth in renal transplant patients. **J Can Dent Assoc**, v. 69, p. 236–241, 2003.

81. KING, G.N. et al. Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hiperplasia in renal transplant recipients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 78, p. 718–726, 1994.
82. KONOPKA, K.; GOSLINSKI, T. Photodynamic therapy in dentistry. **J Dent Res**, v. 86, p. 694-707, 2007.
83. LEE, R.A.; GABARDI, S. Current trends in immunosuppressive therapy for renal transplant recipients. **Am J Health System Pharm**, v.69, p. 1961-1975, 2012.
84. LEUNG, W.K. et al. Subgingival microbiota of renal transplant recipients. **Oral Microbiol Immunol**, v. 18: p. 37–44, 2003.
85. LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N.P. **Tratado de periodontia clínica e implantodontia oral**. Rio de Janeiro : Guanabara-Koogan,1999.
86. LÓPEZ-PINTOR, R.M. et al. Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls. **Oral Dis**. v.16, p. 89-95, 2010.
87. LUI, J.; CORBET, E.F.; JIN, L. Combined photodynamic and low-level laser therapies as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis. **J Periodontal Res**.v. 46, p.89-96, 2011.
88. MALIK, Z.; LADAN, H.; NITZAN, Y. Photodynamic inactivation of Gram-negative bacteria: problems and possible solutions. **J Photochem Photobiol**, v. 14, p. 261-6, 1992.
89. MARCÉN, R. Immunosuppressive Drugs in kidney transplantation. **Drugs**. v. 69, p.2227-2243, 2009.
90. MARGIOTTA, V. et al. Cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth in renal transplant patients: Correlations with periodontal and pharmacological parameters, and HLA antigens. **J Oral Pathol Med**, v. 25, p.128–134, 1996.
91. MARINHO, A.; CARDOSO, S.S. **Ministério da Saúde. Sistema nacional de transplantes. Avaliação da eficiência técnica e da eficiência de escala do sistema nacional de transplantes**. Disponível em: <[http://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com\\_content&id=4824](http://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&id=4824)>.

92. MARTINS CM. **Infecções em transplantes** (on line). Disponível em URL: <http://www.infomed.hpq.ig.com.br/it4.html>.
93. MESSERLI, F. H.; BANGALORE, S.; JULIUS, S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. **Circulation**, v. 117, n. 20, p. 2706–2715; discussion 2715, 2008.
94. MINISTÉRIO DA SAÚDE/ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO), 2002. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2002/1.pdf>
95. MINISTÉRIO DA SAÚDE/ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO), 2013. Disponível em: [http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/rbt2013-parcial\(1\).pdf](http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/rbt2013-parcial(1).pdf)
96. MINISTÉRIO DA SAÚDE/ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO), 2014. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2014/rbt2014parc-jan-mar.pdf>
97. MOLITCH, M. E. et al. Diabetes Prevention Program Research Group. The diabetes prevention program and its global implications. **Journal of the American Society of Nephrology**, Washington, v. 14, n. 7, Suppl. 2, p. S103-7. SBD, Jul. 2003.
98. MÜHLEMANN, H.R.; SON S. Gingival sulcus bleeding a leading symptom in initial gingivitis. **Helv Odontol Acta**, v.15, p. 107–113, 1971.
99. NERY, E.B. et al. Prevalence of nifedipine -induced gingival hyperplasia. **J Periodontol**, v.66, p.572-578, 1995.
100. NEVILLE, B.W. et al. **Patologia Oral & Maxilofacial**. Rio de Janeiro; Editora Guanabara Koogan, 1998.
101. NORO FILHO, G. et al. PDT in non- surgical treatment of periodontitis in HIV patients: A slit- Mouth, randomized clinical trial. **Lasers Sur Med**, v. 44, p. 296-302, 2012.
102. NOVAES JR, A. et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: microbiological profile. **Lasers Med Sci**, v. 27, p. 389-95, 2012.

103. PARISI, E.; GLICK, M. Immune suppression and considerations for dental care. **Dent Clin N Am**, v. 47, p. 709–731, 2003.
104. PAYA, C.V. Fungal infections in solid-organ transplantation. **Clin Infect Dis**, v.16, p. 677-88, 1993.
105. PEREIRA-LOPES, O. et al. Periodontal inflammation in renal transplant recipients receiving Everolimus or Tacrolimus – preliminary results. **Oral Dis**, v. 19, p. 666-672, 2013.
106. PERUSSI, J.R. Inativação fotodinâmica de microrganismos. **Qim Nova**, v. 30, p. 988-94, 2007.
107. PINHEIRO, H.S. et al. Post-rapamycin proteinuria: incidence, evolution, and therapeutic handling at a single center. **Transplant Proc**, v.38, p. 4376-8, 2006.
108. PINHEIRO, P. **Um blog médico para pacientes - MD Saúde**. Disponível em <<http://www.mdsaudade.com/>>.
109. RAMALHO, V.L.C. et al. Hiperplasia gengival induzida por ciclosporina A. **Rev Assoc Med Bras**, v. 49, p. 210-3, 2003.
110. RATEITSCHAK-PLUSS, E.M. et al. Initial observation that cyclosporine A induces gingival enlargement in man. **J Clin Periodontol**, v.10, p. 237–246, 1983.
111. RATTAZZI, M. et al. C-reactive protein and interleukin- 6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? **J Hypertens** v. 21, p. 1787-1803, 2003.
112. READY, D. et al. Disease severity sssociated with presence in subgingival plaque of *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Tannerella forsythia*, singly or in combination, as detected by Nested Multiplex PCR. **J Clin Microbiol**, n. 46, p. 3380-3383, 2008.
113. REALI, L. et al. Poor oral hygiene enhances gingival overgrowth caused by calcineurin inhibitors. **J Clin Pharm and Ther**, v. 34, p.255-260, 2009.
114. ROSA, R. S. Diabetes mellitus: magnitude das hospitalizações na rede publica do Brasil, 1999–2001. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 17, n. 2, p. 131–134, 2008.
115. RUBIN, R.H. Infectious disease complications of renal transplantation. **Kidney Int**, v. 44, p.221-36,1993.

116. SCHMIDT, M. I. et al. **Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais.** *The Lancet*, London, 9 maio 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60135-9.
117. SCHMIDT, M. I. et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: mortalidade, morbidade e fatores de risco. In: BRASIL, Ministério da Saúde Departamento de Analise de Situação de Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. **Saúde Brasil 2009**: Uma análise da situação de saúde e da Agenda Nacional e Internacional de Prioridades em Saúde. Brasília: 2010.
118. SCHMIDT, M. I. et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: mortalidade, morbidade e fatores de risco. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Saúde Brasil 2009**: Uma análise da situação de saúde e da Agenda Nacional e Internacional de Prioridades em Saúde. Brasília, 2010.
119. SCHMIDT-WESTHAUSEN, A. et al. Demostration of Epstein–Barr virus in scrape material of later border of tongue in heart transplant patients by negative staining electron microscopy. **J Oral Pathol Med**, v. 20, p. 215–217, 1991.
120. SCHMIDT-WESTHAUSEN, A. et al. Epstein–Barr virus in lingual epithelium of liver transplant patients. **J Oral Pathol Med**, v. 22, p. 274–276, 1993.
121. SCHMIDT-WESTHAUSEN, A.; GELDERBLOM, H.R.; REICHART, P.A.; Oral hairy leukoplakia in an HIV-seronegative heart transplant patient. **J Oral Pathol Med**, v.19, p. 192-4, 1990.
122. SCOTTISH INTERCOLLEGiate GUIDELINES NETWORK. **Management of diabetes**: a national clinaical guideline. Edinburgh: Sign, 2010.
123. SEKIGUCHI, R.T. et al. Incidence of tacrolimus-induced gingival overgrowth in the absence of calcium channel blockers: a short-term study. **J Clin Periodontol**, v. 34, p. 545-50, 2007.
124. SEYMOUR, R.A.; JACOBS D.J. Cyclosporin and the gingival tissue. **J Clin Periodontol**, v. 19, p. 1-11, 1992.
125. SEYMOUR, R.A.; THOMASON, J.M.; NOLAN, A. Oral lesions in organ transplant patients. **J Oral Pathol Med**, v. 26, p. 297–304, 1997.

126. SHAQMAN M. Periodontitis and Inflammatory Markers in Transplant Recipients. **J Periodontol**, v. 81, p. 666-672, 2010.
127. SILVA GARCEZ, A. et al. Efficiency of NaOCl and laser-assisted photosensitization on reduction of Enterococcus faecalis in vitro. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 102, p. e93-98, 2006.
128. SILVA, A.A.G; FIGUEIREDO M.A.S. Manifestações estomatológicas em pacientes receptores de transplante renal sob terapia imunossupressora: Avaliação clínica de um ano. **Rev Odonto Ciênc**, v.25, p.49-75, 1998.
129. SILVA, L.C.F. **Manifestações orais em pacientes portadores de insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise e em transplantados renais sob terapia imunossupressora.** 2000. 116p. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2000.
130. SNYDMAN, D. R. Epidemiology of Infections after Solid-Organ Transplantation. **Clin Infect Dis**, v. 33, n. 1, p.5-8, 2011.
131. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 95, n. 1, p. 1-51, 2010. Suplemento 1.
132. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. V Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes de Monitorização Residencial de Pressão Arterial (MRPA). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 97, n. 3, p. 1-24, set. 2011. Suplemento 3.
133. SONIS, S.T.; FAZIO, R.C.; FANG, L. **Princípios e Prática de Medicina Oral.** 2<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.
134. SPOLIDORIO L.C. et al. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. **Oral Dis**, v. 12, p. 309-14,2006.
135. SUMMERS, S.A. et al. Renal Disease and the Mouth. **Am J Med**, v. 120, p. 568-573, 2007.
136. TAYLOR, G. W. The Effects of Periodontal Treatment on Diabetes. **The Journal of the American Dental Association**, Chicago, v. 134, p. 41-48, 2003.
137. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes

- mellitus. **The New England Journal of Medicine**, [S.I.], v. 329, n. 14, p.977–986, 1993.
138. THOMASON, J.M.; SEYMOR, R.A.; RICE, N. The prevalence and severity of cyclosporine and nifedipine induced gingival overgrowth. **J Clin Periodontol**, v. 20, p. 37-40, 1993.
139. TRACEY, K.J.; Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. **Annu Rev Med**, v. 45, p.491-503, 1994.
140. VACHHARAJANI, T.J. et al. Tuberculosis in renal transplant recipients: rifampicin sparing treatment protocol. **Int Urol Nephrol**. v. 34, p.551-3, 2002-2003.
141. VALENTE, C. **Técnicas Cirúrgicas Bucais e Maxilofaciais**. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.
142. VARGA, E.; LENNON, M.A.; MAIR, L.H. Pretransplant gingival hyperplasia predicts severe cyclosporin-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. **J Clin Periodontol**,v. 25, p.225-30,1998.
143. VASANTHAN, A.; DALLAL, N. Periodontal treatment considerations for cell transplant and organ transplant patients. **Periodontol 2000**, v. 44, p. 82–102, 2007.
144. VELLA, J; LENTINE, K.L.L. **Risk factors for cardiovascular disease in the renal transplant recipient**, 2013. Disponível em <<http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-cardiovascular-disease-in-the-renal-transplant-recipient>>
145. VERNILLO, A. T. Dental Considerations for the Treatment of Patients with Diabetes Mellitus. **The Journal of the American Dental Association**, Chicago, v. 134, p. 24-33, Oct. 2003.
146. VESCOVI, P. et al. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: a clinical-epidemiological evaluation of 121 italian renal transplant recipients. **J Periodontol**, v. 76, p. 1259-64, 2005.
147. VIEIRA, M.L.S.O. et al. **Hiperplasia gengival medicamentosa: aspecto clínico, aspecto histopatológico e tratamento - Revisão de Literatura**. 2001. Disponível em: <file:///D|/2001/marco/hip\_geng/hip\_geng.html (1 of 16)16/10/2007>
148. WEINBERG, M.A. et al. Medical and Dental Standardization for Solid Organ Transplant Recipients. **N Y State Dent J**. p. 35-40, 2013.

149. WILLIAMS, B. The year in hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 55, n. 1, p. 66-73, 2010.
150. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications**. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO, 1999.
151. YAMADA JR, A.M.; HAYEK, R.R.A.; RIBEIRO, M.S. O emprego da terapia fotodinâmica na redução bacteriana em periodontia e implantodontia. **RGO (Porto Alegre)**, v. 52, p. 207-10, 2004.
152. ZANIN, I.C.J., BRUGNERA JR, A. Terapia fotodinâmica no tratamento da doença periodontal. **Perionews**. v. 1, p. 79-85, 2007.
153. ZELMANOVITZ, T. et al. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 20, n. 4, p. 516-519, 1997.

## ANEXOS

UNIVERSIDADE PAULISTA -  
UNIP - VICE-REITORIA DE  
PESQUISA E PÓS

 Plataforma  
Brasil

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Terapia fotodinâmica no tratamento da doença periodontal em pacientes transplantados renais

**Pesquisador:** Kelly Cristine Tarquinio Marinho

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 17408713.3.0000.5512

**Instituição Proponente:** ASSOCIAÇÃO UNIFICADA PAULISTA DE ENSINO RENOVADO OBJETIVO-

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 304.200

**Data da Relatoria:** 13/06/2013

#### Apresentação do Projeto:

De acordo.

#### Objetivo da Pesquisa:

De acordo.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos mínimos em relação aos benefícios.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Tem relevância social.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Atenção: o uso do TCLE é indispensável para a realização da pesquisa.

Acredito ter havido um engano, pois a pesquisadora pediu dispensa do TCLE e, logo em seguida, afirma ser de suma importância sua utilização.

#### Recomendações:

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não apresenta pendências.

**Endereço:** Rua Dr. Barcelar, 1212

**Bairro:** Vila Clementino

**UF:** SP **Município:**

**Telefone:** (11)586-4090

**CEP:** 04.026-002

**Fax:** (11)586-4073

**E-mail:** cep@unip.br

UNIVERSIDADE PAULISTA -  
UNIP - VICE-REITORIA DE  
PESQUISA E PÓS

## **Anexos 1A e 1B. Aprovação do Comitê de ética.**

 <b>UNIVERSIDADE PAULISTA</b> Comitê de Ética em Pesquisa - CEP	UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP Campus Indianópolis Rua Dr. Bacelar, 1212 – 4º andar – Vila Clementino CEP: 04026-002 – Fone: (11) 5586-4090 e-mail: cep@unip.br
<b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	
<p>Caro Participante:</p> <p>Gostaríamos de convidá-lo a participar como voluntário da pesquisa intitulada <b>Terapia fotodinâmica no tratamento da doença periodontal em pacientes transplantados renais</b> que se refere a um projeto de Mestrado do(s) participante(s) Kelly Cristine Tarquínio Marinho do (a) mestrado, o qual pertence ao Curso de Mestrado em odontologia da Universidade Paulista- UNIP, Campus Indianópolis- SP.</p> <p>O(s) objetivo(s) deste estudo será avaliar as condições de saúde bucal em pacientes imunossuprimidos submetidos a transplante renal. Os resultados contribuirão para manutenção da saúde bucal, controle da doença periodontal e estabelecer um protocolo para tratamento da doença periodontal.</p> <p>Sua forma de participação consiste em avaliação da saúde bucal (presença de doença periodontal), promover manutenção da saúde bucal e tratamento da doença periodontal, visando melhora do seu curso clínico. Por fazerem uso de imunossupressor oral, a doença periodontal pode ocorrer com maior prevalência em transplantados renais em uso desta terapia. Logo a pesquisa vai visar também estabelecer qual o melhor tratamento para estes pacientes comparando o tratamento periodontal convencional à associação com métodos adjuvantes (terapia fotodinâmica) e verificar qual destes será mais eficaz aos pacientes.</p> <p>Seu nome não será utilizado em qualquer fase da pesquisa, o que garante seu anonimato, e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários.</p> <p>Não será cobrado nada, não haverá gastos e não estão previstos resarcimentos ou indenizações.</p> <p>Considerando que toda pesquisa oferece algum tipo de risco, nesta pesquisa o risco pode ser avaliado como: mínimo</p> <p>São esperados os seguintes benefícios imediatos da sua participação nesta pesquisa: Promoção de saúde bucal, redução de microbiota periodontal, diminuição do índice de placa e sangramento, redução de bolsa periodontal, diminuição de placa bacteriana e cálculo.</p> <p>Gostaríamos de deixar claro que sua participação é voluntária e que poderá recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento, ou ainda descontinuar sua participação se assim o preferir, sem penalização alguma ou sem prejuízo ao seu cuidado.</p>	

**Anexo 2 A - Termo de consentimento livre e esclarecido**

 <b>UNIVERSIDADE PAULISTA</b> Comitê de Ética em Pesquisa - CEP	UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP Campus Indianópolis Rua Dr. Bacelar, 1212 – 4º andar – Vila Clementino CEP: 04026-002 – Fone: (11) 5586-4090 e-mail: cep@unip.br
<p>Desde já, agradecemos sua atenção e participação e colocamo-nos à disposição para maiores informações.</p> <p>Você ficará com uma cópia deste Termo e em caso de dúvida(s) e outros esclarecimentos sobre esta pesquisa você poderá entrar em contato com o pesquisador principal Kelly Cristine Tarquinius Marinho residente à Rua Bela Cintra 127 apto 72, telefone (11) 99188-5992.</p>	
<p>Eu _____ (nome do participante e número de documento de identidade) confirmo que Kelly Cristine Tarquinius Marinho explicou-me os objetivos desta pesquisa, bem como, a forma de participação. As alternativas para minha participação também foram discutidas. Eu li e compreendi este Termo de Consentimento, portanto, eu concordo em dar meu consentimento para participar como voluntário desta pesquisa.</p> <p>Local e data: São Paulo, 17 de maio de 2013.</p>	
<p>(Assinatura do sujeito da pesquisa ou representante legal)</p>	
<p>(Assinatura da testemunha para casos de sujeitos analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiências auditiva, visual ou motora).</p>	
<p>Eu, _____ (nome do membro da equipe que apresentar o TCLE) obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do sujeito da pesquisa ou representante legal para a participação na pesquisa.</p>	

### Anexo 2B - Termo de consentimento livre e esclarecido

 <b>UNIVERSIDADE PAULISTA</b> Comitê de Ética em Pesquisa - CEP	UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP Campus Indianópolis Rua Dr. Bacelar, 1212 – 4º andar – Vila Clementino CEP: 04026-002 – Fone: (11) 5586-4090 e-mail: cep@unip.br
<p>(Assinatura do membro da equipe que apresentar o TCLE)</p>	
<p><i>Kelly Cristine Tarquinius Marinho</i>          (Identificação e assinatura do pesquisador responsável)</p>	

### Anexo 2C - Termo de consentimento livre e esclarecido

**UNIP**  
UNIVERSIDADE PAULISTA  
MAC\_UNIP\_0079-10

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ICS**

**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

N.º prontuário: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_  
Telefone: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_  
Cidade: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_  
Gênero: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_  
Idade: \_\_\_\_ anos Profissão: \_\_\_\_\_ Data do Primeiro Atendimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
RG: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES** Peso (em Kg): \_\_\_\_\_ Altura (em cm): \_\_\_\_\_ P.A: \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_

Atualmente está em tratamento médico? ( ) sim ( ) não  
Se está, qual? \_\_\_\_\_  
Já foi internado? ( ) sim ( ) não  
Qual motivo? \_\_\_\_\_  
Tem alergia a medicamentos, drogas ou alimentos? ( ) sim ( ) não  
Se tem, a quê? \_\_\_\_\_  
Está tomando algum medicamento? ( ) sim ( ) não  
Se está, qual(is)? \_\_\_\_\_  
Teve alguma reação à anestesia dentária? ( ) sim ( ) não  
Se tem, qual? \_\_\_\_\_

Tem ou já teve as patologias abaixo:  
 ( ) Infarto / Arteriosclerose ( ) Asma / Bronquite ( ) Úlcera gástrica  
 ( ) Pressão Sanguínea Alta ( ) Diabates ( ) Derrames Cerebrais  
 ( ) Prob. Circulatórios (prolapso da v. mitral) ( ) Marca-passo ou prótese cardíaca ( ) Febre Reumática  
 ( ) Problemas Nervosos ( ) Tuberculose ( ) Problemas de Fígado  
 ( ) Radio / Quimioterapia ( ) Tratamento Psiquiátrico ( ) Hepatite / Icterícia  
 ( ) Sangramento Excessivo / Cicatrização ( ) Epilepsia ( ) Portador de HIV  
 ( ) Anemia ( ) Desmaios / Convulsões ( ) Doenças Venéreas  
 ( ) Artrite ( ) Problemas de glândula tireoideia  
 ( ) Perda / ganho de Peso – 5kg ou + ( ) Neoplasias / Câncer  
 Alguma outra patologia: \_\_\_\_\_

Quando esteve no dentista pela última vez? \_\_\_\_\_ ( ) sim ( ) não  
 Seus dentes estão esteticamente satisfatórios? ..... ( ) sim ( ) não  
 Tem dificuldade para abrir a boca? ..... ( ) sim ( ) não  
 Costuma ranger ou apertar os dentes? ..... ( ) sim ( ) não  
 Quantas vezes por dia alimenta-se? ..... ( ) sim ( ) não  
 Urina mais de 6 vezes ao dia? ..... ( ) sim ( ) não  
 Sente muita fome ou sede? ..... ( ) sim ( ) não  
 Fuma? ..... ( ) sim ( ) não  
 Se sim, há quanto tempo? ..... Quantos cigarros/dia? .....  
 Faz ou fez uso de drogas? ..... ( ) sim ( ) não  
 Qual droga e por quanto tempo? .....  
 Quantas vezes por dia escova os dentes em média? .....  
 Está grávida? ..... ( ) sim ( ) não  
 Está amamentando? ..... ( ) sim ( ) não  
 Está tomando anticoncepcional? ..... ( ) sim ( ) não

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Assinatura do Paciente Assinatura do Estudante Assinatura do Professor

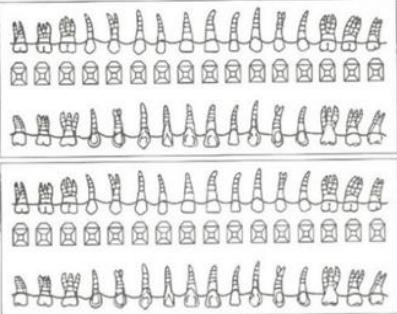
**Anexo 3A - Prontuário padrão da UNIP**

**UNIP**  
UNIVERSIDADE PAULISTA

**AVALIAÇÃO DENTÁRIA**  
**ESTADO BUCAL ANTES DO TRATAMENTO**

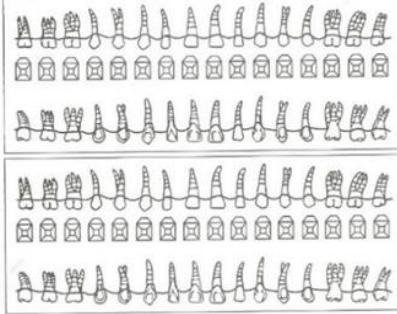
Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Número do prontuário: \_\_\_\_\_

Nome do professor responsável: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



Preencher em azul os tratamentos em bom estado (que não precisam ser trocados).  
 Preencher em vermelho os tratamentos a serem realizados com distância próxima e/ou muito próxima à polpa.  
 Preencher em preto os tratamentos a serem realizados com distância média à polpa.  
 Preencher em verde os tratamentos a serem realizados com distância rasa à polpa.  
 Assinalar os elementos ausentes com um "X".

**TRATAMENTOS JÁ REALIZADOS**



Preencher em azul os tratamentos já realizados

**LEGENDA:**

EC – Exame Clínico	RC – Resina Composta	AL – Amálgama
CIV – Ionômero de Vidro	OZE – Óxido de Zinco e Eugenol	FZ – Fosfato de Zinco
Ca(OH) <sub>2</sub> – Hidróxido de Cálcio	PMC – Prótese metalocerâmica	SE – Selante
RMF – Rest. Metálico-Fundida	POL – Polimento	

MAC\_UNIP\_0079-10

**EXAME CLÍNICO**

Queixa Principal / Motivo da Consulta: \_\_\_\_\_

História Bucodentária: \_\_\_\_\_

Exame Físico Extrabucal: (assimetrias, glândulas salivares maiores, tonicidade muscular, características cutâneas, linfonodos pré-auriculares, retroauriculares, cervicais, submandibulares, submentuais):  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Exame Físico Intrabucal: (lábios, mucosa jugal, fundo de sulco gengival, gengiva, scullo de boca, língua, bordas de língua, palato duro, palato mole, glândulas salivares, ductos excretóres de glândulas salivares, dentes, região retromolar, interferência de próteses):  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

ATM (ruídos, crepitações, estalos): \_\_\_\_\_

Tonicidade Muscular: \_\_\_\_\_

**UNIP**  
UNIVERSIDADE PAULISTA  
MAC\_UNIP\_0077-10

**AVALIAÇÃO PERIODONTAL**

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Número do prontuário: \_\_\_\_\_

Nome do professor responsável: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Já fez tratamento (gengival) periodontal anteriormente?  sim  não  
Há quanto tempo? \_\_\_\_\_ Quais foram os resultados? \_\_\_\_\_

Sua gengiva sangra? \_\_\_\_\_ Sente dor na gengiva? \_\_\_\_\_ Sente gosto desagradável na boca? \_\_\_\_\_  
Respira pela boca ou nariz? \_\_\_\_\_ Já recebeu orientação sobre higiene bucal? \_\_\_\_\_

Usa fio dental? \_\_\_\_\_ Quantas vezes ao dia? \_\_\_\_\_ Qual o tipo de cerda da escova? \_\_\_\_\_  
Faz uso de bochechos fluorotados? \_\_\_\_\_ Qual(is) substância(s)? \_\_\_\_\_

Usa outros métodos auxiliares de limpeza? \_\_\_\_\_ Algum dente mudou de lugar? \_\_\_\_\_

$IPI = \frac{n.º \text{ faces com placa} \times 100}{n.º \text{ total de faces}}$        $ISG = \frac{n.º \text{ faces com sangramento} \times 100}{n.º \text{ total de faces}}$

IPI: Índice de Placa Inteproximal      ISG: Índice de Sangramento Gengival

**ÍNDICE DE PLACA**

DENTE	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
PS	<input type="checkbox"/>															
MG-JCE	<input type="checkbox"/>															
N.I.C.	<input type="checkbox"/>															
MOBIL	<input type="checkbox"/>															
BIFUR	<input type="checkbox"/>															

ÍNDICE DE PLACA = \_\_\_\_\_ %

**ÍNDICE DE SANGRAMENTO GENGIVAL**

DENTE	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
PS	<input type="checkbox"/>															
MG-JCE	<input type="checkbox"/>															
N.I.C.	<input type="checkbox"/>															
MOBIL	<input type="checkbox"/>															
BIFUR	<input type="checkbox"/>															

ÍNDICE DE SANGRAMENTO GENGIVAL = \_\_\_\_\_ %

( ) INICIAL      ( ) REAVALIAÇÃO      ( ) MANUTENÇÃO

DENTE 18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28

PS

MG-JCE

N.I.C.

MOBIL

BIFUR

18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28

48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

DENTE 48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

PS

MG-JCE

N.I.C.

MOBIL

BIFUR

LEGENDA: P.S. = Profundidade de Sondagem      N.I.C. = Nível de Inserção Clínico      MOBIL = Mobilidade  
BIFUR = Bifurcação      MG-JCE = Distância da Margem Gengival à Junção Cemento-Esmalte

**Anexo 3D - Prontuário padrão da UNIP- avaliação periodontal.**

Paciente	Gênero	Idade	Motivo TX	Tempo TX (meses)	Tipo de doador	Medicações
I.M.S	F	55	HAS	84 meses	Cadáver	Prednisona, anlodipina
E.M.S	F	34	Desconhecido	60 meses	Vivo	Ciclosporina, azatioprina, prednisona
D.S.M	M	20	Nascimento	51 meses	Cadáver	Azatioprina, prednisona, tacrolimus
M.C.S	F	47	HAS	108 meses	Cadáver	Micofenolato de sódio, Tacrolimus, prednisona, ácido fólico, propranolol, vitamina D
F.S	F	51	DM	48 meses	Cadáver	Tacrolimus, micofenolato de sódio, prednisona, atenolol, monocordil, omeprazol, metformina, insulina NPH humana e regular
M.A.A.S	F	45	HAS	12 meses	Cadáver	Prednisona, atensina, micofenolato de sódio, carvedilol Mg, Ca, anlodipina, tacrolimus, bactrin
F.A.S	F	45	Nefrite aguda	12 meses	Cadáver	Meticorten, tacrolimus, azatioprina, puran, sertralina
M.D.J	M	48	Glomerulonefrite	132 meses	Vivo	Ciclosporina, micofenolato de sódio, prednisona, propranolol, metformina, hidroclotiazida

Anexo 4 - Dados gerais dos pacientes transplantados renais.

Paciente	Clearence creatinina pré TX	Clearence creatinina p.o. imediato	Clearence creatinina p.o 1 dia	Clearence creatinina p.o alta hospitalar/ p.o da alta hospitalar	Clearence creatinina recente
I.M.S	13,61	12,38	18,85	85,11 / 7º dia	129,38
E.M.S	5,94	27,10	9,98	82,82/ 7º dia	95,89
D.S.M	9,86	9,98	9,98	47,18/ 14º dia	74,59
M.C.S	11,44	-----	15,31	44,30/ 8º dia	77,50
F.S	8,85	-----	7,86	14,17/ 13º dia	70,52
M.A.A.S	11,02	9,76	9,12	11,31/ 5º dia	39,58
F.A.S	6,62	7,51	9,27	55,17/ 10º dia	103,91
M.D.J	7,02	7,15	27,08	65,08/ 21º dia	76,06

Anexo 5 - Valores do clearance de creatinina dos pacientes transplantados renais antes do transplante, no pós-operatório imediato, primeiro dia pós-operatório e atual.

#### Paciente I.M.S. (Anexo 6 A)

Exame	Pré TX	P.O. 1 dia	Alta hospitalar	atual
<b>Ureia</b>	5			
<b>Creatinina</b>	5	3,6	0,9	0,73
<b>Hemoglobina</b>	12,8	11,6	13,5	14,1
<b>Hematócrito</b>	38	35,1	40,7	42,2
<b>Glóbulos brancos</b>	8.600	9.100	13.400	7.500
<b>Plaquetas</b>	242.000	202.000	324.00	169.000
<b>Sódio</b>	140	146	135	
<b>Potássio</b>	4,5	13,5	4,4	
<b>Glicemia</b>	124	146	87	77
<b>TGO</b>	35	28	48	21
<b>TGP</b>	45	37	86	17

#### Paciente E.M.S (Anexo 6 B)

Exame	Pré TX	P.O. 1 dia	Alta hospitalar	atual
<b>Ureia</b>	149			
<b>Creatinina</b>	10	1,69	0,73	0,80
<b>Hemoglobina</b>	11,5	11,9	11,8	13,9
<b>Hematócrito</b>	35	35	35	40,5
<b>Glóbulos brancos</b>	7.400	13.600	8.200	6.300
<b>Plaquetas</b>	181.000	201.000	266.000	201.000
<b>Sódio</b>	137	139	138	135
<b>Potássio</b>	6,3	4,8	4,5	4,1
<b>Glicemia</b>	97			78
<b>TGO</b>	18			30
<b>TGP</b>	10			25

### Paciente D.S.M. (Anexo 6 C)

Exame	Pré TX	P.O. 1 dia	Alta hospitalar	Atual
<b>Ureia</b>	118	141		
<b>Creatinina</b>	8,8	8,9	1,84	1,54
<b>Hemoglobina</b>	11,4	11,5		14,5
<b>Hematócrito</b>	33	33		42,8
<b>Glóbulos brancos</b>	7.400	9.080		5.500
<b>Plaquetas</b>	175.000	164.000		216.00
<b>Sódio</b>	139	137	139	141
<b>Potássio</b>	5,5	6,2	4,6	5,0
<b>Glicemia</b>	101			115
<b>TGO</b>	32			24
<b>TGP</b>	32			22

### Paciente M.C.S. (Anexo 6 D)

Exame	Pré TX	P.O. 1 dia	Alta hospitalar	Atual
<b>Ureia</b>	89			
<b>Creatinina</b>	8,3	6,2	2,2	1,42
<b>Hemoglobina</b>	12,7	11,7		12,7
<b>Hematócrito</b>	40,9	33,9		39,4
<b>Glóbulos brancos</b>	5700	16.800	9.440	5.100
<b>Plaquetas</b>	180.000	192.000	245.000	162.000
<b>Sódio</b>	135	133	132	
<b>Potássio</b>	4,2	4,4	3,2	
<b>Glicemia</b>	102	123		83
<b>TGO</b>				
<b>TGP</b>				9

### Paciente F.S. (Anexo 6 E)

Exame	Pré TX	P.O. 1 dia	Alta hospitalar	Atual
<b>Ureia</b>	136			
<b>Creatinina</b>	10,4	11,79	6,19	1,53
<b>Hemoglobina</b>	14	12,8	12	12,5
<b>Hematócrito</b>	41,8	38,5	35,6	31,6
<b>Glóbulos brancos</b>	9.500	13.800	20.500	6.400
<b>Plaquetas</b>	211.000	184.000	305.000	221.000
<b>Sódio</b>	136	132	126	
<b>Potássio</b>	5,1	6,8	4,1	
<b>Glicemia</b>	124	220		135
<b>TGO</b>	13			19
<b>TGP</b>	6			9

### Paciente M.A.A.S. (Anexo 6 F)

Exame	Pré TX	P.O. 1 dia	Alta hospitalar	Atual
<b>Ureia</b>	52			
<b>Creatinina</b>	6,41	8,25	6,34	1,73
<b>Hemoglobina</b>	13,2	11,9		11,7
<b>Hematócrito</b>	42,1	38,2		36,5
<b>Glóbulos brancos</b>	6.800	14.700		8900
<b>Plaquetas</b>	220.000	219.000		
<b>Sódio</b>	13,6	137		
<b>Potássio</b>	3,9	5,7	3,4	4
<b>Glicemia</b>	91			139
<b>TGO</b>	17			
<b>TGP</b>	13			

### Paciente F.A.S. (Anexo 6 G)

Exame	Pré TX	P.O. 1 dia	Alta hospitalar	Atual
<b>Ureia</b>	118			
<b>Creatinina</b>	9,37	6,69	1,6	0,8
<b>Hemoglobina</b>	12,5	9,5		15,4
<b>Hematócrito</b>	36,5	29,1		43,1
<b>Glóbulos brancos</b>	6.680	9.900		7.800
<b>Plaquetas</b>	168.000	136.000		154.000
<b>Sódio</b>	139	136		
<b>Potássio</b>	4	4,1	5,5	
<b>Glicemia</b>	94			84
<b>TGO</b>	16			
<b>TGP</b>	14			

### Paciente M.D.J. (Anexo 6 H)

Exame	Pré TX	P.O. 1 dia	Alta hospitalar	Atual
<b>Ureia</b>	132	53		
<b>Creatinina</b>	10,6	2,8	1,1	1,05
<b>Hemoglobina</b>	10,1	8,2		14
<b>Hematócrito</b>	33	26		43
<b>Glóbulos brancos</b>				8.200
<b>Plaquetas</b>				266.000
<b>Sódio</b>	136	140		
<b>Potássio</b>	5,3	4,5		4,4
<b>Glicemia</b>				92
<b>TGO</b>				20
<b>TGP</b>				17

Anexos 6 A, 6 B, 6 C, 6 D, 6 E, 6 F, 6 G, 6 H - Exames laboratoriais dos pacientes transplantados renais.

Obs: os valores em branco não se encontravam disponíveis nos prontuários desses pacientes.

Paciente	Tempo de diálise
I.M.S	12 meses
E.M.S	144 meses
D.S.M	19 meses
M.C.S	108 meses
F.S	25 meses
M.A.A.S	20 meses
F.A.S	176 meses
M.D.J	23 meses

Anexo 7 - Tempo de diálise

Paciente	Doenças Sistêmicas
I.M.S	HAS
E.M.S	Anemia, hepatite C
D.S.M	HAS, DM, Crise convulsiva
M.C.S	HAS, anemia, hipoparatiroidismo, hepatite C
F.S	HAS, anemia, DM, cardiopatia, sangramento excessivo
M.A.A.S	HAS, anemia, bronquite, DM, hipoparatiroidismo, gastrite
F.A.S	Hipoparatiroidismo, gastrite, ansiedade
M.D.J	HAS, DM

Anexo 8 - Doenças sistêmicas relatadas pelos pacientes

HOMENS					
Idade		Pontos			
20 – 34		-9			
35 – 39		-4			
40 – 44		0			
45 – 49		3			
50 – 54		6			
55 – 59		8			
60 – 64		10			
65 – 69		11			
70 – 74		12			
75 – 79		13			
Colesterol	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade
Total	20 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
< 160	0	0	0	0	0
160 – 199	4	3	2	1	0
200 – 239	7	5	3	1	0
240 – 279	9	6	4	2	1
≥ 280	11	8	5	3	1
Não fumante	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade
	20 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
	0	0	0	0	0
Fumante	8	5	3	1	1
HDL	Pontos				
> 60	-1				
50 – 59	0				
40 – 49	1				
< 40	2				
PA sistólica	Pontos se não tratada		Pontos se tratada		
< 120	0		0		
120 – 129	0		1		
130 – 139	1		2		
140 – 159	1		2		
≥ 160	2		3		

MULHERES					
Idade		Pontos			
20 – 34		-7			
35 – 39		-3			
40 – 44		0			
45 – 49		3			
50 – 54		6			
55 – 59		8			
60 – 64		10			
65 – 69		12			
70 – 74		14			
75 – 79		16			
Colesterol	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade
Total	20 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
< 160	0	0	0	0	0
160 – 199	4	3	2	1	1
200 – 239	8	6	4	2	1
240 – 279	11	8	5	3	2
≥ 280	13	10	7	4	2
Não fumante	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade
	20 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
0	0	0	0	0	0
Fumante	9	7	4	2	1
HDL		Pontos			
> 60		-1			
50 – 59		0			
40 – 49		1			
< 40		2			
PA sistólica		Pontos se não tratada		Pontos se tratada	
< 120		0		0	
120 – 129		1		3	
130 – 139		2		4	
140 – 159		3		5	
≥ 160		4		6	

**Anexos 9 A e 9 B - Projeção do risco de doença arterial coronariana de acordo com o escore de Framingham**

**Fonte:** Ministério da Saúde - Cadernos de Atenção Básica nº 37, 2013.

**Excesso de peso (IMC >25 kg/m<sup>2</sup>) e um dos seguintes fatores de risco:**

- História de pai ou mãe com diabetes;
- Hipertensão arterial (>140/90 mmHg ou uso de anti-hipertensivos em adultos);
- História de diabetes gestacional ou de recém-nascido com mais de 4 kg;
- Dislipidemia: hipertrigliceridemia (>250 mg/dL) ou HDL-C baixo (<35 mg/dL);
- Exame prévio de HbA1c ≥5,7%, tolerância diminuída à glicose ou glicemia de jejum alterada;
- Obesidade severa, *acanthosis nigricans*;
- Síndrome de ovários policísticos;
- História de doença cardiovascular;
- Inatividade física;

OU

Idade ≥ 45 anos;

OU

Risco cardiovascular moderado (Ver *Cadernos de Atenção Básica, nº 37 – Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica – Hipertensão Arterial Sistêmica*).

Fonte: AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013.

#### **Anexo 10 - Critérios para o rastreamento do DM em adultos assintomáticos**

- Glicemia de jejum e HbA1C.
- Colesterol total (CT), HDL e triglicerídeos (TG).
  - o A fração LDL pode ser calculada utilizando-se a fórmula de Friedewald: LDL = CT – HDL – TG/5 (para triglicerídeos abaixo de 400 mg/dL).
- Creatinina sérica.
- Exame de urina tipo 1 e, se necessário, microalbuminúria ou relação albumina/creatinina.
- Fundoscopia.

Fonte: DAB/SAS/MS.

#### **Anexo 11 - Rotina complementar mínima para pessoas com DM**

Risco	Critério
Baixo	Pessoa com glicemia de jejum alterada e intolerância à sobrecarga de glicose
Médio	Pessoa com DM diagnosticado e: Controle metabólico (HbA1c <7,5) e pressórico adequados Sem internações por complicações agudas nos últimos 12 meses Sem complicações crônicas (micro ou macroangiopatia)
Alto	Pessoa com DM diagnosticado e: Controle metabólico (7,5 < HbA1c <9) ou pressórico inadequado, com internações por complicações agudas nos últimos 12 meses e/ou complicações crônicas (incluindo pé diabético de risco avançado)
Muito alto	Pessoa com DM diagnosticado e: Controle metabólico (7,5 < HbA1c < 9) ou pressórico inadequado com internações por complicações agudas nos últimos 12 meses e/ou complicações crônicas (incluindo pé diabético de risco avançado)

#### **Anexo 12 - Estratificação de risco para pessoas com DM**