

CADERNO DE RESUMOS

VOLUME 7



**PROGRAMA DE MESTRADO INTERDISCIPLINAR
EM INTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS
NA REABILITAÇÃO**

Unimar
UNIVERSIDADE DE MARÍLIA

nipeX | **DRI**

UNIVERSIDADE DE MARÍLIA

***XIV Simpósio de Iniciação Científica e XI
Encontro de Pós-Graduação***

Cultura Digital e Conhecimento

08 a 12 de novembro de 2021

RESUMOS

Volume 7

***Programa de Pós-graduação em Relações Estruturais e
Funcionais na Reabilitação - PPGIS***

ISSN

2176-8544

UNIVERSIDADE DE MARÍLIA

REITOR

Márcio Mesquita Serva

VICE-REITORA

Regina Lúcia Otaiano Losasso Serva

PRÓ-REITOR ADMINISTRATIVO

Marco Antônio Teixeira

PRÓ-REITOR DE GRADUAÇÃO

José Roberto Marques de Castro

PRÓ-REITORA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E AÇÃO COMUNITÁRIA

Fernanda Mesquita Serva



UNIMAR-UNIVERSIDADE DE MARÍLIA
Av. Higynoz Muzzi Filho, 1001 – CEP 17.525-902
Marília – SP
Tel.: 14 – 2105-4000
Home page: <http://www.unimar.br>
MARÍLIA-SP

COMITÊ INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

Presidência

Profa. Dra. Walkiria Martinez Heinrich Ferrer

Ciências Agrárias

Prof. Dr. Daniel De Bortoli Teixeira

Prof. Dr. Lucas Aparecido Gaion

Ciências Exatas e Tecnológicas

Prof. Dr. Carlos Francisco Bitencourt Jorge

Prof. Dr. Bruno Bastos de Oliveira

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Émerson Ademir Borges Oliveira

Prof. Dr. Jefferson Aparecido Dias

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dra. Sandra Maria Barbalho



Os textos da presente obra são de exclusiva responsabilidade de seus autores

• ANAIS •

*Programa de Pós-graduação em
Relações Estruturais e
Funcionais na Reabilitação -
PPGIS*

Volume 7

Sumário

APRESENTAÇÃO	6
GRAVIDEZ DE ALTO RISCO: FATORES DE RISCO E DESFECHO GESTACIONAL	7
RELAÇÃO DO ÍNDICE DE CÁRIE E PH DA SALIVA COM A MICROBIOTA ORAL EM CRIANÇAS E JOVENS SAUDÁVEIS.....	12
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E O IMPACTO DA SAÚDE BUCAL NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM DOR OROFACIAL ATENDIDOS NA REDE PÚBLICA DE UM MUNICÍPIO NO INTERIOR DO ESTADO DE SÃO PAULO – BRASIL: UMA PROPOSTA DE PESQUISA.....	19
EFEITO DA TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO A LASER EM DEFEITOS ÓSSEOS PREENCHIDOS COM SCAFFOLDS BIOMIMÉTICOS	25
EFICÁCIA DE COMPÓSITOS BIOATIVOS TRIDIMENSIONAIS NO REPARO DE.....	31
OSSOS LONGOS ASSOCIADOS OU NÃO A TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO A LASER.....	31
PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E ANTROPOMÉTRICOS COMO PREDITORES DE ALTERAÇÕES DA CAMADA MÉDIA INTIMAL CAROTÍDEA.....	37
RELAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES PÓS- MENOPAUSA	48
NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: PROJETO	53
ANÁLISE DA REGENERAÇÃO DE DEFEITOS ÓSSEOS PREENCHIDOS POR HIDROXIAPATITA – FOSFATO TRICÁLCICO (QUALYBONE BCP) ASSOCIADO A CURCUMA LONGA E ESTIMULADOS PELA TERAPIA DA FOTOBIMODULAÇÃO.....	58
INVESTIGAÇÃO DA RELAÇÃO DO PRODUTO DE ACUMULAÇÃO LIPÍDICA E.....	63
COMPONENTES DE RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES	63
AValiação DA VIABILIDADE FETAL POR MEIO ULTRASSOM	67
CENTRADO NO PACIENTE OBSTÉTRICO ENTRE ESTUDANTES DE MEDICINA E MÉDICOS RESIDENTES.	67
ÍNDICE.....	75

APRESENTAÇÃO

A realização do [XIV SIMPÓSIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E X ENCONTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA UNIVERSIDADE DE MARÍLIA](#), no período de 08 a 12 de novembro de 2010, salienta o comprometimento desta instituição de ensino com a prática da iniciação científica, constituindo um diferencial de qualidade do ensino superior.

Os Anais do evento possibilitam a divulgação das atividades de pesquisa desenvolvidas pelas diversas áreas do saber, contribuindo para a disseminação dos resultados das investigações científicas do corpo docente e discente da Universidade de Marília.

Com o tema Cultura Digital e Conhecimento, o XIV SIC e X ENPÓS foi inteiramente no formato híbrido, com apresentações presenciais e *on-line*, além da participação dos cursos da Unimar EaD, inovando e enriquecendo nossos trabalhos. Realmente o ano de 2021 ficará marcado como o ano das superações e a constatação de que estamos preparados para o “novo normal”!

A Comissão Organizadora do [XIV SIMPÓSIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E X ENCONTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA UNIVERSIDADE DE MARÍLIA](#) agradece a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização do evento.

Profa. Dra. Walkiria Martinez Heinrich Ferrer
Coordenadora do Núcleo Integrado de Pesquisa e Extensão – NIPEX Universidade de
Marília.

Novembro de 2021.

GRAVIDEZ DE ALTO RISCO: FATORES DE RISCO E DESFECHO GESTACIONAL

HIGH RISK PREGNANCY: RISK FACTORS AND PREGNANCY OUTCOME

AUTORA

ANA LUIZA DE CARVALHO ARANÃO*

COAUTORES

HELEN DIAS MARTINS**

EDUARDO FEDERIGHI BAISI CHAGAS***

ORIENTADORA

CLÁUDIA RUCCO PENTEADO DETREGIACHI****

RESUMO

Gestações de alto risco (GARs) são doenças e ou problemas de saúde materna identificados durante o ciclo gravídico ou quando uma condição pré-existente se agrava, ameaçando tanto a saúde da mãe quanto do feto. No entanto, a assistência qualificada e direcionada à GAR, principalmente o pré-natal, pode alterar o prognóstico materno e fetal, contribuindo para um maior número de desfechos favoráveis. Neste cenário, este projeto refere-se a uma pesquisa que tem como objetivo analisar a associação entre fatores predisponentes presentes em gestantes de alto risco e o desfecho gestacional ocorrido. Serão incluídas neste estudo gestantes atendidas no ambulatório médico de especialidades (AME) de um hospital universitário do interior do Estado de São Paulo, no período de agosto a dezembro de 2021 com idade gestacional. A coleta de dados será feita por meio de entrevista realizada numa sala privativa do AME no dia da consulta da gestante no ambulatório. Informações adicionais serão também coletadas no prontuário da paciente já disponível para a consulta no ambulatório. As variáveis para levantamento neste estudo foram selecionadas com base nos fatores de risco gestacional apresentados no manual técnico de gestação de alto do Ministério da Saúde. Os dados serão complementados com informações sobre o nível de atividade física anterior a gestação, que será determinado por meio de recordatório de atividade física. Das gestantes participantes será colhido o desfecho gestacional, incluindo registro de nascimento com a idade gestacional deste para determinação se a ocorrência foi do tipo a termo, pré-termo ou pós-termo, ou então de aborto espontâneo ou declaração de óbito do recém-nascido. A pesquisa seguirá as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 466/2012) e seu projeto passou por análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Marília – UNIMAR (parecer nº 4.823.473). Para as análises foi utilizado o software SPSS versão 19.0 for Windows, sendo adotado nível de significância de 5%. O desenvolvimento da pesquisa teve início em três de agosto de 2021, impossibilitando a apresentação de resultados no presente momento.

Palavras-chave: Complicações do trabalho de parto. Gravidez de alto risco. Nascimento prematuro.

*Residente em Ginecologia e Obstetrícia – Hospital Beneficente Unimar. Mestranda no Programa de Pós-graduação em Relações Estruturais e Funcionais na Reabilitação - UNIMAR.

**Acadêmica do curso de graduação em Nutrição. Universidade de Marília - UNIMAR. Voluntária do Programa Institucional de Iniciação Científica – PIIC/UNIMAR.

***Docente da Universidade de Marília - UNIMAR. Docente do Programa de Pós-graduação em Relações Estruturais e Funcionais na Reabilitação – UNIMAR.

****Docente da Universidade de Marília - UNIMAR. Docente do Programa de Pós-graduação em Relações Estruturais e Funcionais na Reabilitação - UNIMAR. Orientadora do Programa Institucional de Iniciação Científica – PIIC/UNIMAR. E-mail: claurucco@gmail.com

ABSTRACT

High-Risk Pregnancies (HRPs) are illnesses and/or maternal health problems identified during the pregnancy cycle or when a pre-existing condition worsens, threatening both the health of the mother and the fetus. However, qualified care directed to HRP, especially prenatal care, can change the maternal and fetal prognosis, contributing to a greater number of favorable outcomes. In this scenario, this project refers to a research that aims to analyze the association between predisposing factors present in high-risk pregnant women and the gestational outcome that occurred. Pregnant women attended at the medical specialty clinic (MSC) of a university hospital in the interior of the State of São Paulo, from August to December 2021, with gestational age will be included in this study. Data collection will be done through an interview conducted in a private room at the MSC on the day of the pregnant woman's appointment at the clinic. Additional information will also be collected from the patient's medical record already available for consultation at the clinic. The variables for survey in this study were selected based on the gestational risk factors presented in the Ministry of Health's technical manual for high pregnancy. The data will be complemented with information on the level of physical activity prior to pregnancy, which will be determined through physical activity recall. The gestational outcome will be collected from the participating pregnant women, including birth registration with their gestational age to determine whether the occurrence was of the term, preterm or post-term type, or of spontaneous abortion or death certificate for the newborn. The research will follow the Guidelines and Regulatory Norms for Research Involving Human Beings of the National Health Council (NHC Resolution 466/2012) and its project has been analyzed and approved by the Research Ethics Committee of the University of Marília – UNIMAR (opinion nº 4.823.473). For the analyses, the software SPSS version 19.0 for Windows was used, adopting a significance level of 5%. The development of the research began on August 3, 2021, making it impossible to present results at the present time.

Keywords: Obstetric Labor Complications. Pregnancy, High-Risk. Premature Birth.

INTRODUÇÃO

Na gestação o corpo feminino passa por diversas alterações fisiológicas para sustentar o feto em constante crescimento, em um fenômeno natural e dinâmico (OLIVEIRA *et al.*, 2016). Sua evolução se dá, na maioria dos casos, sem intercorrências. No entanto, pode ocorrer da gestante sofrer algum agravo ou desenvolver problemas de saúde, acarretando maior probabilidade de evolução gestacional desfavorável, tanto para o feto como para a mãe, caracterizando uma gestação de alto risco (GAR) (BRASIL, 2012).

Essa condição de GAR pode ocorrer em mulheres com idade avançada, diabetes, hipertensão arterial e até mesmo certas condições ou problemas que ocorrem durante a gestação que podem se desenvolver com malformações fetais. Assim, a realização e o acompanhamento da gestante por meio do pré-natal são fundamentais para se constatar a importância da prevenção das complicações obstétricas e do diagnóstico precoce das comorbidades gestacionais, a fim de facilitar a gestação e o parto (BRASIL, 2012).

Neste sentido, Ribeiro *et al.* (2014) reforçam a importância de identificar os fatores que afetam a saúde da mulher e suas fragilidades e investigar potenciais problemas durante a gravidez para minimizar os possíveis efeitos negativos da gravidez de alto risco.

Embora as gestações de alto risco não representem uma patologia específica, o fato de cerca de 15% de todas as gestações apresentarem risco elevado (aproximadamente 470 mil gestações por ano no Brasil) e devido à possibilidade de ocorrência de consequências adversas para mulheres, fetos e recém-nascidos, justifica-se a necessidade de pesquisas nesta linha de cuidado (BRASIL, 2015). Com as mudanças introduzidas, pela Rede Cegonha, o país apresentou queda na mortalidade materna e infantil, e apesar das políticas, esforços do governo e das unidades de classe envolvidas nesta situação,

a taxa de mortalidade materna estimada para 2030 é de 30 óbitos por 100 mil nascidos vivos (MELO *et al.*, 2016).

O Ministério da Saúde (MS) classifica os fatores de risco gestacional em: características individuais e condições sociodemográficas adversas, história reprodutiva antes da gravidez atual e condições clínicas anteriores.

O objetivo da determinação do risco de gravidez é implementar medidas que possam reduzir a morbimortalidade infantil e materna, consideradas altamente evitáveis. Em geral, as gestantes de alto risco são encaminhadas para acompanhamento em serviço especializado, mas recomenda-se que a gestante mantenha o vínculo com a equipe de atenção básica que iniciou o pré-natal (VICTORA *et al.*, 2011), conforme proposto pela Rede de Atenção à Saúde, incluindo a Rede Cegonha (BRASIL, 2014).

DESENVOLVIMENTO

Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo primário, observacional, longitudinal e prospectivo envolvendo gestantes acompanhadas no ambulatório de alto risco de um hospital universitário do interior do Estado de São Paulo, vinculado a uma universidade privada. Este integra o ambulatório médico de especialidades (AME) do referido hospital, sendo contratualizado ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Serão incluídas neste estudo gestantes atendidas no referido ambulatório no período de agosto a dezembro de 2021 com idade gestacional entre dez a vinte e sete semanas. Este período foi estabelecido considerando o prazo para verificação do desfecho gestacional em consonância com a data limite para finalização de coleta de dados da pesquisa, a qual está prevista para março de 2022. Como critérios de exclusão, não serão convidadas a participar da pesquisa as gestantes que apresentarem alguma deficiência mental ou de comunicação verbal de grau incapacitante que não tiverem responsável aptos a responderem os dados necessários para a pesquisa.

As gestantes que atenderem os princípios da inclusão serão convidadas a participar do estudo, recebendo informações detalhadas sobre os procedimentos da pesquisa e seus objetivos. Frente a anuência ao convite, esta será oficializada por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelas gestantes adultas ou pelo responsável por aquelas menores de 18 anos. Para as participantes menores de idade (inferior a 18 anos) será também utilizado o Termo de Assentimento (TA) assinado pelas mesmas.

A coleta de dados será feita por meio de entrevista realizada numa sala privativa do AME no dia da consulta da gestante no ambulatório, em horário pré ou pós consulta médica, conforme preferência da participante. Informações adicionais serão também coletadas no prontuário da paciente já disponível para a consulta no ambulatório. As entrevistas serão realizadas por uma integrante da equipe de pesquisa auxiliada por uma aluna de graduação em desenvolvimento de iniciação científica, ambas devidamente treinadas para esta função.

Com base nos fatores de risco gestacional apresentados no manual técnico de gestação de alto do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010), as variáveis apresentadas abaixo foram selecionadas para levantamento neste estudo:

- Dados sócio demográficos: data de nascimento, raça/cor/etnia, escolaridade, classe social; situação conjugal, perfil emocional familiar;
- Dados antropométricos: peso pré-gestacional e atual, estatura;
- Hábitos de vida: tabagismo e consumo de bebida alcoólica;
- Exposição a riscos ocupacionais: esforço físico, carga horaria, rotatividade de horário, exposição a agentes físicos, químicos e ou biológicos nocivos, estresse;
- Condições clínicas preexistentes: esterilidade ou infertilidade, hipertensão arterial, cardiopatias, pneumopatias, nefropatias, endocrinopatias, hemopatias, doenças autoimunes, doenças

infecções, epilepsia, malformação uterina, conização, mioma uterino, neoplasias, cirurgia bariátrica, cirurgia uterina anterior (incluindo duas ou mais cesáreas anteriores), transtornos psiquiátricos, dependência de drogas;

- Antecedentes obstétricos: intervalo entre partos, mortes fetais e neonatais, baixo peso ao nascer (< 2500 g), mais de três cesáreas, acretismo placentário, hemorragia do segundo semestre, pré-eclâmpsia, cerclagem, amniorrexe prematura, trabalho de parto prematuro, parto prematuro, aborto de repetição, síndrome hemorrágica e ou hipertensiva, diabetes gestacional;
- Exposição a fatores teratogênicos: medicamentos (talidomida, ácido retinóico, hidantoinatos), radiação tipo raio-X, hipertermia, vacinas;
- Intercorrências clínicas na gravidez atual: infecção do trato urinário, doença do trato respiratório, rubéola, toxoplasmose, cardiopatia, doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), diabetes gestacional;
- Doença obstétrica na gravidez atual: desvio quanto ao crescimento uterino, número de fetos e volume de líquido amniótico; trabalho de parto prematuro e gravidez prolongada; ganho ponderal inadequado; pré-eclâmpsia e eclâmpsia; placenta prévia, amniorrexe prematura; hemorragias da gestação; insuficiência istmo-cervical; isoimunização RhD, aloimunização; malformação fetal, macrosomia do concepto, óbito fetal.

Das gestantes participantes será colhido o desfecho gestacional, incluindo registro de nascimento com a idade gestacional deste para determinação se a ocorrência foi do tipo a termo, pré-termo ou pós-termo, ou então de aborto espontâneo ou declaração de óbito do recém-nascido.

A variável dependente do estudo será o desfecho gestacional (nascimento a termo, parto prematuro, aborto espontâneo ou óbito fetal), enquanto as demais variáveis levantadas serão as independentes.

A pesquisa seguirá as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 466/2012) e seu projeto passou por análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Marília – UNIMAR (parecer nº 4.823.473).

As variáveis quantitativas serão descritas pela média e desvio-padrão (DP) ou intervalo de confiança de 95% (IC95%). A distribuição de normalidade será verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade das variâncias pelo teste de Levene. Para comparação entre dois grupos independentes será realizado o teste t student para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para comparações de mais de dois grupos será realizado o teste de Anova-one-way ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. As comparações Post-Hoc serão realizadas pelo teste de Holm-Sidak. As variáveis qualitativas serão descritas pela distribuição de frequência absoluta (f) e relativa (%). Para analisar a associação entre variáveis qualitativas será utilizado o teste Qui-quadrado (X^2) e completado com o cálculo da Razão de Chance (Odds Ratio) para variáveis dicotômicas. Será construído um modelo de Regressão Logística binária para analisar as variáveis que contribuem de forma significativa para prever os desfechos gestacionais pelo do método ENTER e BACKWARD. A estatística do X^2 associada a regressão logística será utilizada para determinar se as variáveis inseridas no modelo de regressão logística são significativas para prever o desfecho e o R^2 de Nagelkerke será utilizado para determinar o percentual de variação da variável dependente explicado pela variação da variável independente. Para todas as análises foi utilizado o software SPSS versão 19.0 for Windows, sendo adotado nível de significância de 5%.

CONCLUSÃO

O desenvolvimento da pesquisa teve início em três de agosto de 2021, impossibilitando a apresentação e resultados até o presente momento. Quando estes estiverem disponíveis, contribuirão para a compreensão de como os diferentes fatores predisponentes presentes em gestantes de alto risco podem influenciar para o desfecho gestacional. A diferença entre tais fatores, se existente, possibilitará

o delineamento de escore de gravidade em gestantes de alto risco.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco: manual técnico**. 5ª ed. Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010. 302 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Gestação de alto risco: Manual técnico**. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.

BRASIL. Ministério da saúde. **Implantação das Redes de Atenção à Saúde e outras estratégias da SAS**. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Critérios e parâmetros para o planejamento e programação de ações e serviços de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.

MELO, M.N. *et al.* Cuidado hospitalar de mulheres que vivenciaram a gestação de risco: Contribuições para a enfermagem. **Rev Enferm UFPE**, v. 10, n. 11, p. 3911-7, 2016.

OLIVEIRA, A.C.M. *et al.* Maternal Factors and Adverse Perinatal Outcomes in Women with Preeclampsia in Maceió, Alagoas. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 106, n. 2, p. 113-120, 2016.

RIBEIRO, M.A. *et al.* **Georreferenciamento: ferramenta de análise do sistema de saúde de Sobral-Ceará**. 2014 Disponível em: <https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/view/583>. Acesso em: 23 mar. 2021.

VICTORA, C.G. *et al.* Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9780, p. 1863-76, 2011.

RELAÇÃO DO ÍNDICE DE CÁRIE E PH DA SALIVA COM A MICROBIOTA ORAL EM CRIANÇAS E JOVENS SAUDÁVEIS

RELATIONSHIP OF CARIES AND SALIVA PH INDEX WITH ORAL MICROBIOTA IN HEALTHY CHILDREN AND YOUNG PEOPLE

BIANCA EDUARDA BAPTISTELLA MESQUITA SERVA*
SALUM BUENO DA SILVEIRA JUNIOR*
JANAINA COSTA MARANGON DUARTE**
LUIZ FERNANDO FREGATTO***
MARIANE MAGALHÃES PEDROTTI****
ISABELA BAZZO COSTA*****
DANIEL DE BORTOLI TEIXEIRA*****
FRANCISCO AGOSTINHO JUNIOR*****
PAULA CRISTINA COLA*****

RESUMO

A presença de cárie e o pH da saliva podem estar relacionados às alterações na microbiota oral com a presença de bactérias patogênicas. A ocorrência de tal alteração pode afetar a saúde oral e sistêmica de maneira análoga e também estar relacionada ao equilíbrio entre a saúde e a doença. Nesse contexto, o objetivo principal foi o de relacionar o índice de cárie e o pH da saliva com a presença de bactérias na cavidade oral em crianças e jovens saudáveis. O presente estudo será realizado após a submissão e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Universidade de Marília via plataforma Brasil. Durante a realização do estudo participarão 40 crianças e jovens saudáveis, na faixa etária de 2 a 22 anos de idade, de ambos os sexos, sendo excluídas as crianças com acometimento neurológico e uso de antibióticos nos últimos 30 dias. Os responsáveis serão informados da pesquisa e concordarão com a realização do procedimento mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Será realizada a avaliação do índice de cárie, por meio do índice CPO, bem como a análise do pH da saliva por meio de fitas de papel indicadoras de pH. Posteriormente a aplicação do protocolo de cárie será coletada a saliva, por meio de swab oral e será investigada a expressão do RNAm pela técnica de Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) de cinco agentes da microbiota oral, a partir da extração de DNA da saliva. O experimento será realizado nas dependências da Clínica de Odontologia da Universidade de Marília, localizada na Rua Dr. Prospero Cecílio de Coimbra, 80 – Jd. São Gabriel, na cidade de Marília. Os agentes são, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*. A análise estatística será realizada através do programa r (r core team, 2019). Os dados serão previamente analisados em relação à presença de normalidade por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov a 5% de probabilidade. Como resultados previstos neste estudo e após análise dos dados espera-se definir a existência da relação entre o índice de cárie e o pH da saliva com a presença de bactérias patogênicas na cavidade oral de crianças e jovens saudáveis.

Palavras-chave: Cárie Dentária. Cavidade Oral. Microbiota.

* Discente Mestrado Interdisciplinar em Saúde – UNIMAR

** Docente Departamento Odontologia – UNIMAR

*** Docente Departamento Enfermagem – UNIMAR

**** Discente Graduação Curso Medicina – UNIMAR

***** Docente Departamento Medicina - UNIMAR

ABSTRACT

The presence of caries and saliva pH may be related to changes in the oral microbiota with the presence of pathogenic bacteria. The occurrence of such a change can affect oral and systemic health in an analogous way and be related to the balance between health and disease. In this context, the main objective was to relate the caries index and saliva pH with the presence of bacteria in the oral cavity in healthy children and young people. The present study will be carried out after project submission and approval by the Research Ethics Committee of the University of Marília by means of Brazil platform. During the study, 40 healthy children and young people, aged from 2 to 22 years old, of both sexes, will participate. Children with neurological impairment and use of antibiotics in the last 30 days will be excluded. Those responsible will be informed of the research and will agree to the procedure by signing the free and informed consent form. The evaluation of the caries index will be carried out, through the CPO index, as well as the analysis of the saliva pH through pH indicator paper strips. Subsequently, the application of the caries protocol will be collected from saliva, using an oral swab, and the expression of mRNA will be investigated by the Polymerase Chain Reaction (PCR) technique of five agents from the oral microbiota, from the extraction of DNA from saliva. The experiment will be carried out on the premises of the Dentistry Clinic of the University of Marília, located at St. Doctor Prospero Cecílio de Coimbra, 80 – São Gabriel, in the city of Marília. The agents are *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* and *Treponema denticola*. Statistical analysis will be performed using the R program (R Core Team, 2019). Data will be previously analyzed for the presence of normality using the Kolmogorov-Smirnov test at 5% probability. As expected results in this study and after data analysis, it is expected to define the existence of the relationship between caries index and saliva pH with the presence of pathogenic bacteria in the oral cavity of healthy children and young people.

Keywords – Dental cavity. Oral cavity. Microbiota.

INTRODUÇÃO

A cavidade oral, porta de entrada do sistema digestório e reservatório de uma importante microbiota, pode através dessas, exercer um papel preponderante na saúde e ainda estar associada às deficiências nutricionais e a doenças crônicas e agudas. Torna-se importante mencionar que essa microbiota oral ao longo do tempo e com a evolução dos processos de industrialização, tem sofrido mudanças em sua composição o que tem gerado uma microbiota menos diversificada, que pode contribuir para o aparecimento de doenças sistêmicas no estilo de vida pós-industrial (SAMPAIO-MAIA et al., 2016). A compreensão da etiologia microbiana do aparecimento da cárie é fundamental haja vista que as intervenções preventivas, dentre elas os probióticos ou vacinas, se mostram mais eficazes caso o processo seja interrompido antes de causar danos irreversíveis aos dentes (GROSS et al., 2012).

Hábitos de higiene oral inadequados podem desempenhar um papel importante na alteração da microbiota oral o que é bem documentado por alguns estudos que compararam a microbiota oral de indivíduos com e sem doença periodontal e cárie. Definiram que as proteobactérias constituem o principal componente do perfil da microbiota oral e que vários gêneros de *Streptococcus* tem relação com a placa dentária de crianças com ou sem cárie dentária (NOMURA et al., 2020; VERMA et al., 2018).

Variáveis sociais e demográficas, somadas as práticas de higiene bucal são importantes preditores de cárie em adolescentes jovens, recomendando o controle mecânico do biofilme como a principal medida preventiva da cárie, mesmo sem a necessidade de biomarcadores de risco de cárie eficazes (STOJKOVIĆ et al., 2020).

O isolamento do *S. mutans* de lesões iniciais de cárie, ocorre com mais frequência do que o de espécies de lactobacilos pois sua morfologia celular e da colônia em meio de cultura contendo

sacarose, apresenta grande variabilidade em relação às demais espécies de estreptococos então conhecidos (BUISCHI, 2000).

A saliva na dentição decídua abriga uma maior abundância de proteobactéria do que na dentição mista e permanente, além disso, observa-se uma abundância relativa de *Prevotella* aumentando da dentição decídua e mista para a permanente (PREMARAJ et al., 2020).

Devido as alterações na ecologia da placa dentária, atribui-se a seleção para uma flora cariogênica oriunda de uma queda drástica no pH, baseado no consumo exógeno de carboidratos fermentáveis e produtos metabólicos ácidos, promovendo o aparecimento de *S. mutans*, demonstrando a capacidade de iniciar a cárie devido à produção de ácido por meio do metabolismo dos carboidratos da dieta (MATSUI e CVITKOVITCH, 2010).

As secreções salivares constituem a principal fonte de carbono e nitrogênio para a microflora oral residente, onde o pH está em torno da neutralidade. Após a ingestão de açúcar ocorre uma diminuição dramática no pH em biofilmes orais, assim, organismos como os *S. mutans* crescem e realizam a glicólise em baixos valores de pH da placa (Lemos et al., 2005).

A associação entre cárie dentária e capacidade antioxidante total (TAC) da saliva em crianças sugere que há um aumento do TAC com cárie dentária, sendo mais acentuado na dentição permanente do que na dentição decídua ou mista, se constituindo em uma primeira linha de defesa (PANI, 2018).

O pH salivar é significativamente menor em crianças afetadas por cárie em comparação com crianças sem cárie, demonstrando que o pH salivar pode ser usado como indicador para avaliação de risco de cárie, além disso, verificou-se que grandes quantidades e taxas mais rápidas de produção de ácido em indivíduos ativos de cárie do que em indivíduos livres de cárie (EL-KWATEHY e YOUSSEF, 2016). Relevante para a discussão sobre a etiologia da cárie é o efeito da variação das concentrações de sacarose no metabolismo das bactérias orais e as mudanças nas condições ambientais que resultam na redução do pH local (FROSTELL, 1969).

Entre os gêneros de *Streptococcus*, o *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus*, são os patógenos mais comuns isolados na placa dental humana e considerados os principais agentes etiológicos da cárie dentária. Estudos epidemiológicos relataram que *Streptococcus mutans* é mais prevalente que *Streptococcus sobrinus* na placa dentária, e que a prevalência de *Streptococcus sobrinus* está mais intimamente associada com alta incidência de cárie (RAMOS et al., 2002).

A presença de *Streptococcus mutans* na lesão cariosa é um forte indicador de cárie, ao auxiliar na sua iniciação aderindo ao esmalte e formando um biofilme cariogênico via síntese de glucana na superfície, auxiliando na ligação de outras espécies (HURLEY et al., 2019).

O monitoramento dos níveis de marcadores bacterianos potenciais associados à cárie e sua contribuição para a construção de modelos de diagnóstico de cárie indicou que *S. mutans* desempenha um papel significativo nas cáries de diagnóstico modelo, havendo diferença nos patógenos dominantes durante o início e a progressão da cárie (ZHANG et al., 2020).

O aumento da colonização por *S. mutans*, principal fator causador e preditivo de cárie oral, resulta da dinâmica particular da comunidade envolvendo o metabolismo da sacarose, homeostase do pH e formação de biofilme, tendo impacto no desenvolvimento de doenças orais (GOMEZ e NELSON, 2017).

A aciduricidade, o atributo mais consistente de *S. mutans*, pode ser associado tanto à sua seleção em áreas estagnadas quanto à sua cariogenicidade, visto que, em outras espécies acidúricas, como *S. sobrinus*, parecem ser importantes principalmente em superfícies lisas decadência, podendo ser um determinante cariogênico (LOESCHE, 1986).

Como exemplo de que a gênese da doença periodontal tem relação com a microbiota oral pode-se mencionar a periodontite. Trata-se de importante doença caracterizada por inflamação da gengiva, destruição do ligamento periodontal e do osso de sustentação do dente e que está associada a

patógenos anaeróbios como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, e espiroquetas, como *Treponema denticola* (SCANNAPIECO, 2013).

As bactérias relacionadas à cárie e placa dentária são diversas, estudos mostram que certos patógenos como *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* spp, estão envolvidos na iniciação e progressão da cárie, sendo patógeno *P. acidifaciens* de maior prevalência em indivíduos com cárie (WOLFF et al., 2013). O patógeno *P. acidifaciens* pode se ligar e sobreviver dentro do tecido dentário, e sua produção de ácido em condições de baixo pH está envolvida no desenvolvimento de cáries dentárias, exibindo forte ligação ao colágeno, porém com interação fraca ou moderada com as proteínas salivares (OBATA et al., 2019).

As bactérias *Streptococcus mutans* e *Porphyromonas gingivalis*, não são patógenos exógenos mas sim membros comuns da microbiota oral que estão presentes em números baixos na maioria das pessoas sem ocorrência de danos, resultando em doenças quando as bactérias interagem entre si, com os tecidos do hospedeiro e com os sistemas de resposta imunológica e inflamatória (DEWHIRST, 2016).

As placas supragengivais em crianças podem abrigar bactérias periodontopáticas como *P. gingivalis*, *P. intermedia* e *A. actinomycetemcomitans*, reforçando que os grupos com os maiores índices de higiene oral apresentaram a maior prevalência de bactérias periodontopáticas (TANAKA et al., 2003). Diante do exposto, este projeto de pesquisa tem como hipótese que existe relação entre a presença de cárie, pH da saliva e a presença de bactérias patogênicas na cavidade oral em crianças e jovens saudáveis.

DESENVOLVIMENTO

O presente estudo será realizado após a submissão e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Universidade de Marília via plataforma Brasil.

Participarão deste estudo 40 crianças e jovens, na faixa etária de 2 a 22 anos de idade de ambos os sexos. Serão excluídas as crianças com acometimento neurológico e uso de antibióticos nos últimos 30 dias. A coleta será realizada nas dependências da Clínica de Odontologia da Universidade de Marília, localizada na Rua Dr. Prospero Cecílio de Coimbra, 80 – Jd. São Gabriel, na cidade de Marília.

Os pais ou responsáveis serão informados da pesquisa e a coleta será realizada após a concordância dos mesmos com a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. (Apêndice A). Diante da coleta, envolver indivíduos menores de 18 anos e com compreensão preservada, os mesmos também serão informados sobre a pesquisa, de maneira clara e somente após a concordância dos mesmos que a coleta acontecerá. (Apêndice B)

Este estudo segue o desenho de pesquisa primário, prospectivo, transversal, observacional, descritivo e analítico. Inicialmente será realizada a avaliação de cárie, por meio do Índice de Cárie CPO (KLEIN & PALMER 1937). Em seguida será realizada a análise do pH salivar através de fitas de papel indicadoras de pH (Macherey-Nagel (MN)* ou pH-fix*), as quais possuem escala de 0 a 14 e graduação de 1 pH, com determinação pelo método colorimétrico, que utiliza uma escala própria para leitura. A fita será introduzida na cavidade oral, na região de mucosa jugal direita do paciente, e permanecerá por 20 segundos, em seguida será removida e o resultado será comparado através da escala do próprio fabricante.

Após aplicação do protocolo de cárie e análise do pH será coletada a saliva, por meio de swab oral e será investigada a expressão do RNA pela técnica de Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) de diversos agentes da microbiota oral, a partir da extração de DNA da saliva.

A obtenção do swab oral ocorrerá após a higienização da boca com 100mL de água destilada, a coleta será realizada raspando a face interna das bochechas com swabs estéreis, fazendo movimentos

circulares por aproximadamente 30 vezes; estes swabs serão cortados e colocados microtubos de 2mL. As amostras colhidas serão armazenadas em geladeira por período de 2 a 30 dias antes da extração.

A extração de DNA com o Kit comercial DNA isolation kit (Puregene, Gentra Systems, Minneapolis/EUA) ocorrerá nos microtubos contendo os swabs serão adicionados 300µL de solução de lise. A seguir, será adicionado 1,5µL de proteinase K (20mg/ml) e 100 µL de solução de precipitação de proteína. Em seguida, será acrescido 300µL de isopropanol a 100% e 0,5µL de glicogênio (20mg/ml) e os tubos sofrerão centrifugação a 15.000rpm/3 minutos. O sobrenadante será desprezado e o tubo invertido sobre papel absorvente. Serão adicionados 300µL de etanol a 70% para lavar o DNA. Os tubos permanecerão abertos por 15min para evaporação do etanol residual e, a seguir, o DNA será dissolvido em 20µL de solução de hidratação do DNA.

As amostras de DNA extraídas serão submetidas à eletroforese em gel de agarose 1% em TBE (Tris, ácido bórico e EDTA 0,001 M, pH 8,0) contendo brometo de etídio na concentração de 0,5µg/mL de gel e observadas em transiluminador para verificar sua integridade. A concentração das amostras de DNA obtidas serão medidas em espectrofotômetro (Ultrospec III, Pharmacia LKB Biochrom Ltd, Cambridge, Inglaterra) no comprimento de onda de 260nm. A relação 260/280 igual a 1,8 será utilizada para caracterizar a pureza do material. As amostras ficarão armazenadas a 4°C até sua utilização.

A reação em cadeia pela Polimerase (PCR) se dará para testar a capacidade de amplificação de diferentes fragmentos, amplificaremos os genes *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*.

CONCLUSÃO

Até o presente momento os dados não foram analisados. Como resultados previstos neste estudo e após análise dos dados espera-se definir a existência da relação entre o índice de cárie e o pH da saliva com a presença de bactérias patogênicas na cavidade oral de crianças e jovens saudáveis.

REFERÊNCIAS

- BUISCHI, Y. P. Promoção de Saúde Bucal na Clínica Odontológica. São Paulo: Artes Médicas EAP - APCD, 2000. 359p.
- DEWHIRST, F. E. The Oral Microbiome: Critical for Understanding Oral Health and Disease. J Calif Dent Assoc. 2016; 44 (7):409-410.
- EL-KWATEHY, W. M.; YOUSSEF, Abdel-Rahman. Salivary Biomarkers in Caries Affected and Caries Free Children, International Journal of Dentistry and Oral Science (IJDOS), 2016.
- FROSTELL, G. Dental plaque pH in relation to intake of carbohydrate products. Acta Odontol Scand. 1969 Mar; 27 (1):3-29.
- GOMEZ, A.; NELSON, K. E. The Oral Microbiome of Children: Development, Disease, and Implications Beyond Oral Health. Microb Ecol. 2017; 73 (2):492-503.
- GROSS, E. L.; BEALL, C. J.; KUTSCH, S. R.; FIRESTONE, N. D.; LEYS, E. J.; GRIFFEN, A. L. Beyond *Streptococcus mutans*: Dental Caries Onset Linked to Multiple Species by 16S rRNA Community Analysis. PLoS ONE 7(10): e47722, 2012.

- HURLEY, E.; BARRETT, M. P. J.; KINIRONS, M. Comparação do microbioma salivar e dentinário de crianças com cárie severa na primeira infância com o microbioma salivar de crianças sem cárie. *BMC Oral Health* 19, 13 (2019).
- KLEIN H, PALMER CE. Dental caries in American Indian children. *Public Health Bull. Estados Unidos*, v. 239, n. 1, p: 1-53. Dec, 1937.
- LEMOS, J. A.; ABRANCHES, J.; BURNE, R. A. Responses of cariogenic streptococci to environmental stresses. *Curr Issues Mol Biol.* 2005 Jan;7(1):95-107.
- LOESCHE, W. J. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev.* 1986 Dec; 50 (4):353-80.
- MATSUI, R.; CVITKOVITCH, D. Mecanismos de tolerância a ácidos utilizados por *Streptococcus mutans*. *Future Microbiol.* 2010; 5 (3): 403-417.
- NOMURA, Y.; OTSUKA, R.; HASEGAWA, R. Oral Microbiome of Children Living in an Isolated Area in Myanmar. *Int J Environ Res Public Health. Myanmar.* v. 17, n. 11, 4033 p: Jun. 2020.
- OBATA, Junko; FUJISHIMA, Kei; NAGATA, Emi; OHO, Takahiko, Pathogenic mechanisms of cariogenic *Propionibacterium acidifaciens*, *Archives of Oral Biology*, Volume 105, 2019, Pages 46-51.
- PANI, S. C. A relação entre capacidade antioxidante total salivar e cárie dentária em crianças: uma meta-análise com avaliação de moderadores. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2018; 8 (5): 381-385.
- PREMARAJ, T. S.; VELLA, R.; CHUNG, J. Ethnic variation of oral microbiota in children. *Sci Rep* 10, 14788, 2020.
- RAMOS-GOMEZ FJ, WEINTRAUB JA, GANSKY AS, HOOVER CI, FEATHERSTONE JD. Bacterial, behavioral, and environmental factors associated with early childhood caries. *J Clin Pediatr Dent Estados Unidos.* v. 26, 2 p:165-173. Fev. 2002.
- SAMPAIO-MAIA, B.; CALDAS, I.M.; PEREIRA, M.L.; PÉREZ-MONGIOVI, D.; ARAUJO, R. The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases. *Adv. Appl. Microbiol. Portugal* v. 97, p: 171-210 Set. 2016.
- SCANNAPIECO FA. The Oral Microbiome: Its Role in Health and in Oral and Systemic Infections. *Clinical Microbiology Newsletter Estados Unidos* v.35, n.20, p: 163-169. Oct. 2013.
- STOJKOVIĆ, B.; IGIĆ, M.; JEVTOMIĆ STOIMENOV, T. Can Salivary Biomarkers Be Used as Predictors of Dental Caries in Young Adolescents? *Med Sci Monit.* 2020; 26:e923471.
- TANAKA, S.; MURAKAMI, Y.; SETO, K. A detecção de *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans* na placa supragengival de crianças com e sem cárie. *Dentista pediátrico.* Mar-abril de 2003; 25 (2): 143-148.
- VERMA, D.; GARG, P.K.; DUBEY, A.K. Insights into the human oral microbiome. *Arch. Microbiol. India.* v. 200,4 p: 525-540. Mar 2018.

WOLFF, D; FRESE, C; MAIER-KRAUS, T; KRUEGER, T; WOLFF, B. Bacterial Biofil Composition in Caries and Caries-Free Subjects. Caries Research. Suíça, v. 47, n. 1, p: 69-77. Nov. 2013.

ZHANG, L.; SUN, T.; ZHU, P. Quantitative Analysis of Salivary Oral Bacteria Associated with Severe Early Childhood Caries and Construction of Caries Assessment Model. Sci Rep 10, 6365, 2020.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E O IMPACTO DA SAÚDE BUCAL NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM DOR OROFACIAL ATENDIDOS NA REDE PÚBLICA DE UM MUNICÍPIO NO INTERIOR DO ESTADO DE SÃO PAULO – BRASIL: UMA PROPOSTA DE PESQUISA

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE AND THE IMPACT OF ORAL HEALTH ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH OROFACIAL PAIN ATTENDED IN THE PUBLIC NETWORK OF A MUNICIPALITY IN THE INTERIOR STATE OF SÃO PAULO – BRAZIL: A RESEARCH PROPOSAL

ANA LUISA DOS SANTOS ROCHA*
ELIANA DE SOUZA BASTOS MAZUQUELI PEREIRA**
DANIEL DE BORTOLI TEIXEIRA***

RESUMO

A importância que a dor de origem orofacial tem na clínica odontológica aumenta a cada dia, tanto por sua alta prevalência nas populações brasileira e mundial, como pela dificuldade de tratamento, principalmente de dores musculoesqueléticas, as quais exigem preparo e empenho dos profissionais da saúde. A dor é a característica mais comum relatada por pacientes com disfunções temporomandibulares (DTMs), que são consideradas um significativo problema de saúde pública, afetando uma relativa parcela da população. O conhecimento de indicadores de qualidade de vida relacionados à saúde bucal é especialmente relevante para a odontologia considerando o impacto que as condições bucais podem provocar no bem-estar psicológico e social. A qualidade de vida está relacionada à percepção subjetiva que o indivíduo tem sobre sua posição de vida, no contexto do sistema de valores e cultura nos quais ele vive, e em relação a seus objetivos, expectativas e preocupações. Pacientes acometidos por quadros de dores orofaciais, incluindo as DTMs, apresentam com frequência alterações significativas da qualidade de vida. Esse fato tem grande relevância clínica na medida em que as atividades de vida diária desses pacientes, que envolvam funções básicas como mastigar, falar, deglutir e até o convívio social podem ficar prejudicadas pela presença da dor. Dada a relevância de se conhecer a prevalência de dor orofacial e o grau de impacto que a saúde bucal exerce na qualidade de vida dos indivíduos, o objetivo deste estudo será aplicar o Índice OHIP-14, do Índice Anamnésico de Fonseca e o questionário da Academia Americana de Dor Orofacial em pacientes adultos atendidos na rede pública de um município no interior do estado de São Paulo - Brasil, a fim de observar a dimensão social do impacto da dor na vida desses indivíduos. Palavras-chave: Dor facial. Qualidade de vida. Saúde bucal.

* Pós-graduanda em Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília. E-mail: analuisa.rocha@abhu.com.br

** Docente Co-Orientadora do Curso de Pós-Graduação em Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília. E-mail: elianabastos@unimar.br

*** Docente Orientador do Curso de Pós-Graduação em Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília. E-mail: danielteixeira@unimar.br

ABSTRACT

The importance of pain of orofacial origin in the dental clinic increases every day, both because of its high prevalence in Brazilian and world populations, as well as the difficulty of treatment, especially of musculoskeletal pain, which requires preparation and commitment from health professionals. Pain is the most common feature reported by patients with temporomandibular disorders (TMD), which are considered a significant public health problem, affecting a relative portion of the population. Knowledge of quality of life indicators related to oral health is especially relevant for dentistry considering the impact that oral conditions can have on psychological and social well-being. Quality of life is related to the subjective perception that individuals have about their position in life, in the context of the system of values and culture in which they live, and in relation to their goals, expectations and concerns. Patients affected by orofacial pain, including TMD, often present significant changes in quality of life. This fact has great clinical relevance as the daily activities of these patients, which involve basic functions such as chewing, speaking, swallowing and even social interaction, may be impaired by the presence of pain. Given the importance of knowing the prevalence of orofacial pain and the degree of impact that oral health has on the quality of life of individuals, the objective of this study is to apply the OHIP-14 Index, the Fonseca Anamnesis Index and the questionnaire of the American Academy of Orofacial Pain in adult patients cared for in the public network of a city in the interior of the state of São Paulo - Brazil, in order to observe the social dimension of the impact of pain on these individuals' lives.

Keywords: Facial pain. Quality of life. Oral health.

INTRODUÇÃO

A experiência dolorosa é imprescindível e faz parte do desenvolvimento cultural de todas as sociedades; é um dos principais sintomas que leva os pacientes a procurarem tratamento, portanto, a atenuação e o manejo dessa sintomatologia são de grande interesse dos profissionais da saúde. Uma condição bastante desconfortável para qualquer indivíduo é conviver com processos dolorosos. A dor prejudica a função física e mental e resulta, frequentemente, em tratamentos onerosos, redução da produtividade e da qualidade de vida (MACFARLANE et al., 2002; CAMPBELL et al., 2003; MORIARTY et al., 2011; PLESH et al., 2011; SIMONS et al., 2014).

A importância que a dor de origem orofacial tem na clínica odontológica aumenta a cada dia, tanto por sua alta prevalência nas populações brasileira e mundial, como pela dificuldade de tratamento, principalmente de dores musculoesqueléticas, as quais exigem preparo e empenho dos profissionais da saúde. Qualquer sintoma doloroso relacionado à face, à boca e às estruturas adjacentes recebe a denominação “dor orofacial” (MACFARLANE et al., 2002; KOSMINSKY, GÓES, 2003). Quando a dor evolui para o estado crônico, torna-se um problema de saúde pública, causador de morbidade, absenteísmo ao trabalho e incapacidade temporária ou permanente, gerando elevados custos aos sistemas de saúde (PICAVET, SCHOUTEN, 2003; SCHAPPERT, BURT, 2006; GOREN et al., 2012). Pesquisas epidemiológicas em dor fornecem informações importantes sobre sua prevalência e fatores associados ao seu aparecimento e persistência, o que contribui para auxiliar a conduta clínica no manejo da dor, e minimizar a severidade e as deficiências associadas a fatores como diagnóstico e tratamento (LANGLEY, 2011; HECKE et al., 2013).

A disfunção temporomandibular (DTM) é um termo comum que descreve um número de condições clínicas que envolvem a articulação temporomandibular (ATM), os músculos mastigatórios e estruturas associadas (SCHIFFMAN et al., 2014). As disfunções temporomandibulares (DTMs) são frequentes na população e geralmente estão associadas a processos dolorosos (FRICTON, 2004; YOUNG, 2015). As DTMs geralmente levam a um quadro de dor crônica e, como tal, a exemplo das cefaleias e das dores nas costas, apresentam grande influência no comportamento social e no estado psicológico dos pacientes, gerando um grande impacto na qualidade de vida dos mesmos (ZHENG et al., 2011; CONTI et al., 2012; SILVA et al., 2012;

BLANCO-AGUILERA et al., 2013; SIMONS et al., 2014; DE SIQUEIRA et al., 2015; GHURYE, MCMILLAN, 2015). Atualmente, essas disfunções apresentam elevada prevalência na população e afetam a qualidade de vida de seus portadores (RUSANEN et al., 2012; DANTAS et al., 2015; OGHLI et al., 2016). Já foi demonstrado que pacientes com necessidade ativa de tratamento para a DTM estiveram mais afastados de suas atividades e usaram mais os serviços de saúde, quando comparados àqueles sem necessidade de tratamento, acarretando um grande custo para a sociedade. Este pode ser gerado de forma direta como, por exemplo, o custo dos programas públicos de saúde e, de forma indireta, pela ausência no trabalho e baixa produtividade (MACFARLANE et al., 2002; VOOG et al., 2003).

O conhecimento de indicadores de qualidade de vida relacionados à saúde bucal é especialmente relevante para a odontologia (tanto para prática clínica como em saúde pública), considerando o impacto que as condições bucais (principalmente as dolorosas) podem provocar no bem-estar psicológico e social (SEKULIC et al., 2021). A qualidade de vida ligada à saúde bucal é determinada por uma variedade de condições que afetam a percepção do indivíduo, os seus sentidos e os comportamentos no exercício de sua atividade diária (TESH et al., 2007; DAHLSTRÖM, CARLSSON, 2010).

Dada a relevância de se conhecer a prevalência de dor orofacial e o grau de impacto que a saúde bucal exerce na qualidade de vida dos indivíduos, há o interesse, neste estudo, em aplicar o Índice OHIP-14, o Índice Anamnésico de Fonseca e o questionário da Academia Americana de Dor Orofacial em pacientes adultos atendidos na rede pública de um município no interior do estado de São Paulo - Brasil, a fim de observar a dimensão social do impacto da dor na vida desses indivíduos.

DESENVOLVIMENTO

SLADE, SPENCER (1994) propuseram um índice – Oral Health Impact Profile (OHIP) – com o objetivo de se avaliar o impacto de problemas bucais na qualidade de vida, a partir da percepção das pessoas acerca de disfunções, desconfortos e incapacidades por problemas na boca. Originalmente, este índice foi composto por 49 itens (OHIP-49) mas, posteriormente, foi criada uma forma simplificada do OHIP-49, constituída por 14 itens, sob denominação de Oral Health Impact Profile – short form (OHIP-14). O índice OHIP-14 foi traduzido para diversos idiomas, inclusive o português (JACOBOWITZ et al., 2003; ROBSON et al., 2003; DE OLIVEIRA, NADANOVSKY, 2005). O índice OHIP-14 é frequentemente escolhido por ser um formulário curto que enfatiza efeitos psicológicos e comportamentais, apresenta propriedades psicométricas satisfatórias e permite a comparação da DTM com outras entidades dolorosas (LOCKER et al., 2005; LARSSON, 2010).

Na literatura especializada, encontram-se variados instrumentos para avaliação da DTM, sob a forma de índices, questionários, protocolos, escalas de avaliação e critérios de diagnóstico. Os índices são ferramentas que organizam a avaliação de sinais e sintomas, pela obtenção de pontuações; na literatura são classificados como anamnésicos (HELKIMO, 1974; FONSECA et al., 1994) ou clínicos (HELKIMO, 1974; FRICTON, 1987; PEHLING et al., 2002). Em geral, caracterizam-se pelo agrupamento operacional de conjuntos de sinais e ou sintomas sob a forma de itens, para os quais são predeterminadas pontuações ou scores que, ao final, são somados e permitem classificar os voluntários em subcategorias funcionais ou de severidade. Os questionários são melhor aplicados para traçar perfis populacionais em estudos epidemiológicos, para fazer triagens iniciais de pacientes, ou ainda, na qualidade de vida (CHAVES et al., 2008).

O questionário anamnésico de Fonseca et al. é um dos poucos instrumentos disponíveis em língua portuguesa para caracterizar a severidade dos sintomas de DTM (PEDRONI et al., 2003; BEVILAQUA-GROSSI et al., 2006; DE OLIVEIRA et al., 2006). A simplicidade desse índice favorece seu uso em estudos epidemiológicos populacionais. No entanto, vale ressaltar que ele não oferece classificação diagnóstica de DTM; os dados obtidos com esse índice são restritos à classificação de severidade de sintomas e sinais de DTM.

Esse estudo seguirá um desenho primário, transversal, quantitativo, descritivo, de centro único. Contará com a participação de 900 pacientes atendidos em uma Unidade de Pronto Atendimento no município de Marília-SP no período de dezembro de 2021 a maio de 2022. Os participantes da pesquisa serão entrevistados utilizando três formulários validados. O presente estudo terá início somente após a apreciação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Marília (UNIMAR).

CONCLUSÃO

Os dados que serão obtidos com esse estudo poderão se tornar um poderoso instrumento para subsidiar um processo dinâmico de planejamento e aprimoramento de ações, desencadeando, até mesmo, possíveis estratégias de intervenção referentes à saúde bucal da população, principalmente em relação a orientações de medidas de controle da dor orofacial. Por ser uma pesquisa epidemiológica, esse estudo apresentará benefícios sociais, visando um futuro avanço de conhecimentos científicos sobre saúde bucal na população adulta e, contribuirá também, para a proteção e a recuperação da saúde da população utilizando os conhecimentos obtidos na pesquisa.

REFERÊNCIAS

- Bevilaqua-Grossi, D.; Chaves, T. C.; De Oliveira, A. S.; Monteiro-Pedro, V. Anamnestic index severity and signs and symptoms of temporomandibular disorders (TMD). *Cranio*. 2006;24(2):1-7.
- Blanco-Aguilera, A.; Blanco-Hungria, A.; Biedma-Velázquez, L.; Serrano-del-Rosa, R.; González-López, L.; Blanco-Aguilera, E.; Segura-Saint-Gerons, R. Application of an oral health-related quality of life questionnaire in primary care patients with orofacial pain and temporomandibular disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(2):e127-135.
- Campbell, L. C.; Clauw, D. J.; Keefe, F. J. Persistent pain and depression: a biopsychosocial perspective. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):399-409.
- Chaves, T. C.; De Oliveira, A. S.; Bevilaqua-Grossi, D. Principais instrumentos para avaliação da disfunção temporomandibular, parte I: índices e questionários; uma contribuição para a prática clínica e de pesquisa. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2008;15(1):92-100.
- Conti, P. C.; Pinto-Fiamenghi, L. M. S.; Cunha, C. O.; Ferreira, A. C. C. Orofacial pain and temporomandibular disorders – the impact on oral health and quality of life. *Braz Oral Res*. 2012;26(1):120-123.
- Dahlström, L.; Carlsson, G. E. Temporomandibular disorders and oral health-related quality of life: a systematic review. *Acta Odontol Scand*. 2010;68(2):80-85.
- Dantas, A. M. X.; Santos, E. J. L.; Vilela, R. M.; Lucena, L. B. S. Perfil epidemiológico de pacientes atendidos em um serviço de controle da dor orofacial. *Rev Odontol UNESP*. 2015;44(6):313-319.
- De Oliveira, A. S.; Dias, E. M.; Contato, R. G.; Berzin, F. Prevalence study of signs and symptoms of temporomandibular disorder in Brazilian college students. *Pesq Odontol Bras*. 2006;20(1):3-7.
- De Oliveira, B. H.; Nadanovsky, P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile – short form. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 2005;33(4):307-314.
- De Siqueira, S. R. D. T.; Vilela, T. T.; Florindo, A. A. Prevalence of headache and orofacial pain in adults and elders in a Brazilian community: an epidemiological study. *Gerodontology*. 2015;32(2):123-131.
- Fonseca, D. M.; Bonfante, G.; Valle, A.L.; Freitas, S. F. T. Diagnóstico pela anamnese da disfunção craniomandibular. *Rev Gaucha Odontol*. 1994;42:23-28.
- Fricton, J. R. The relationship of temporomandibular disorders and fibromyalgia: Implications for diagnosis and treatment. *Current Pain and Headache reports*. 2004;8(5):355-363.
- Fricton, J. R.; Schiffman, E. L. The craniomandibular index: validity. *J Prosthet Dent*. 1987;58(2):222-228.

- Ghurye, S.; McMillan, R. Pain-related temporomandibular disorder – current perspectives and evidence-based management. *Dent Update*. 2015;42(6):533-536, 539-542, 545-546.
- Goren, A.; Gross, H. J.; Fujii, R. K.; Pandey, A.; Mould-Quevedo, J. Prevalence of pain awareness, treatment, and associated health outcomes across different conditions in Brazil. *Rev Dor*. 2012;13(4):308-319.
- Hecke, O.; Torrance, N.; Smith, B. H. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J of Anaesth*. 2013;111(1):13-18.
- Helkimo, M. Studies on function and dysfunction of the masticatory system, II: index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. *Sven Tandlak Tidskr*. 1974;67(2):101-121.
- Jacobovitz, F.; Cardoso, C. L.; Oliveira Neto, J. D.; Albuquerque Júnior, R. F. Adaptação e validação do “oral health impact profile-14” para a cultura brasileira. *Pesq Odontol Bras*. 2003;17:252.
- Kominsky, M.; Góes, P. S. A. Epidemiologia da dor orofacial: tipos de dores mais prevalentes. In: Teixeira, M. J.; Braun, F. O.; Marques, J. O.; Yeng, L. T. *Dor: contexto interdisciplinar*. Curitiba: Ed. Maio, 2003.
- Langley, P. C. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(2):463-480.
- Larsson, P. Methodological studies of orofacial aesthetics, orofacial function and oral health-related quality of life. *Swed Dent J Suppl*. 2010;204:11-98.
- Locker, D.; Jokovic, A.; Tompson, B. Health-related quality of life of children aged 11 to 14 years with orofacial conditions. *Cleft Palate Craniofac J*. 2005;42:260-266.
- Macfarlane, T. V.; Blinkhorn, A. S.; Davies, R. M.; Kincey, J.; Worthington, H. V. Orofacial pain in the community: prevalence and associated impact. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 2002;30(1):52-60.
- Moriarty, O.; McGuire, B. E.; Finn, D. P. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol*. 2011;93(3):385-404.
- Oghli, I.; List, T.; John, M.; Larsson, P. Prevalence and oral health-related quality of life of self-reported orofacial conditions in Sweden. *Oral Diseases*. 2016;23(2):233-240.
- Pedroni, C. R.; De Oliveira, A. S.; Guaratini, M. I. Prevalence study of signs and symptoms of temporomandibular disorders in university students. *J Oral Rehabil*. 2003;30(3):283-289.
- Pehling, J.; Schiffman, E.; Look, J.; Shaefer, J.; Lenton, P.; Friction, J. Interexaminer reliability and clinical validity of the temporomandibular index: a new outcome measure for temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. 2002;16(4):296-304.
- Picavet, H. S.; Schouten, J. S. Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalences, consequences and risk groups, the DMC3-study. *Pain*. 2003;102(1-2):167-178.
- Plesh, O.; Adams, S. H.; Gansky, S. A. Racial/ethnic and gender prevalences in reported common pains in a national sample. *J Orofac Pain*. 2011;25(1):25-31.
- Robson, F. C. O.; Pordeus, I. A.; Vale, M. P. P.; Paiva, S. M. Validação do oral health impact profile-14. *Pesq Odontol Bras*. 2003;17:176.
- Rusanen, J.; Silvola, A. S.; Tolvanen, M.; Pirttiniemi, P.; Lahti, S.; Sipilä, K. Pathways between temporomandibular disorders, occlusal characteristics, facial pain, and oral health-related quality of life among patients with severe malocclusion. *European Journal of Orthodontics*. 2012;34(4):512-517.
- Schappert, S. M.; Burt, C. W. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 2001-2. *Vital Health Stat*. 2006;13(159):1-66.
- Schiffman, E.; Ohrbach, R.; Truelove, E.; Look, J.; Anderson, G.; Goulet, J. P. et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28(1):6-27.

- Sekulic, S.; John, M. T.; Häggman-Henrikson, B.; Theis-Mahon, N. Dental patients' functional, pain-related, aesthetic, and psychosocial impact of oral conditions on quality of life – project overview, data collection, quality assessment, and publication bias. *J Oral Rehabil.* 2021;48(3):246-255.
- Silva, S. R. C.; Leite, C. M. C.; Ferraz, M. A. A. L.; Silva, M. F. B.; Sousa, Y. T. C. S. Dor orofacial e qualidade de vida em adultos. *Odontol Bras Central.* 2012;21(56):421-425.
- Simons, L. E.; Elman, I.; Borsook, D. Psychological processing in chronic pain: a neural systems approach. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;39:61-78.
- Slade, G. D.; Spencer, A. J. Development and evaluation of the oral health impact profile. *Community Dent Health.* 1994;11:3-11.
- Tesh, F. C.; Oliveira, B. H.; Leão, A. Mensuração do impacto dos problemas bucais sobre a qualidade de vida de crianças: aspectos conceituais e metodológicos. *Cadernos de Saúde Pública.* 2007;23(11):2555-2564.
- Voog, U.; Alstergren, P.; Leibur, E.; Kallikorm, R.; Kopp, S. Impact of temporomandibular joint pain on activities of daily living in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Odontologica Scandinavica.* 2003;61(5):278-282.
- Young, A. L. Internal derangements of the temporomandibular joint: A review of the anatomy, diagnosis, and management. *J Indian Prosthodont Soc.* 2015;15(1):2-7.
- Zheng, J.; Wong, M. C. M.; Lam, C. L. K. Key factors associated with oral health-related quality of life (OHRQOL) in Hong Kong Chinese adults with orofacial pain. *J Dent.* 2011;39(8):564-571.

EFEITO DA TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO A LASER EM DEFEITOS ÓSSEOS PREENCHIDOS COM SCAFFOLDS BIOMIMÉTICOS

EFFECT OF LASER PHOTOBIMODULATION THERAPY ON BONE DEFECTS FILLED WITH BIOMIMETIC SCAFFOLDS

DOS SANTOS, Letícia Carlucci *, HAMZÉ, Abdul Latif**, BUENO, Cleuber Rodrigo de Souza ***, BUCHAIM, Daniela Vieira****, BUCHAIM, Rogério Leone*****, POMINI, Karina Torres*****

RESUMO

Defeitos ósseos de grandes dimensões dificultam o processo de reparação morfofuncional nativa. Assim, diferentes tratamentos têm sido propostos, sem, contudo apresentar um método totalmente eficiente e sem limitações. O presente estudo, apresenta compósitos de matrizes com possível efeito sinérgico, apresentando características intrínsecas ao processo fisiológico, atuando com scaffolds ao crescimento ósseo e um protocolo de terapia por fotobiomodulação a laser, a fim de acelerar esse reparo tecidual. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar o protocolo de fotobiomodulação a laser no reparo de osso longo de ratos, preenchidos com as matrizes biomiméticas de colágeno com nanohidroxiapatita e biopolímero de fibrina heterólogo, por meio das análise histomorfométrica e de birrefringência das fibras colágenas recém-formada. Serão utilizados 48 ratos machos (*Rattus norvegicus*), distribuídos aleatoriamente em 8 grupos de 6 animais cada: GCo (Grupo coágulo); GCoL (Grupo coágulo + Laser); GM (Grupo matriz de colágeno e nanohidroxiapatita); GML (Grupo matriz de colágeno e nanohidroxiapatita + Laser); GB (Grupo biopolímero de fibrina heterólogo); GBL (Grupo biopolímero de fibrina heterólogo + Laser), GMB (Grupo matriz de colágeno e nanohidroxiapatita + biopolímero de fibrina heterólogo) e GMBL (Grupo matriz de colágeno e nanohidroxiapatita + biopolímero de fibrina heterólogo + Laser). Será confeccionado um defeito ósseo monocortical de 2,0 mm no tibia esquerda, na região da epífise proximal. Os Grupos GCoL, GML, GBL e GMBL serão submetidos ao tratamento transoperatório de fotobiomodulação a laser infravermelho (808 nm, 100 mW) e será mantido por duas vezes na semana até a eutanásia. Após 42 dias do procedimento cirúrgico, serão coletados os fragmentos ósseos. Após descalcificação e inclusão histológica, os cortes serão corados com hematoxilina-eosina para serem analisados e quantificados quanto à presença de tecido de granulação, infiltrado inflamatório, presença, qualidade e o grau de preenchimento do tecido neoformado e a coloração por picrosirius-red para análise da birrefringência das fibras colágenas. Os resultados quantitativos serão submetidos às análises de teste de normalidade (Kolmogorov-Smirnov), de homocedasticidade (Bartlett) e submetidas à análise de variância (ANOVA) ou Kruskal Wallis, sendo as médias contrastadas pelo pós-teste de Tukey com um nível de significância de 5%.

Palavras-chave: Substitutos ósseos. Adesivo tecidual de fibrina. Terapia com Luz de Baixa Intensidade.

*Pós-graduando no Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília - jrodontomed@hotmail.com;

**Discente do curso de graduação em Medicina - Universidade de Marília. e-mail: abdullhamze@hotmail.com;

***Pós-graduando no Programa de Doutorado em Ciências da Faculdade de Odontologia de Bauru - FOB/USP - cleuberbuono@usp.br;

****Docente do curso de graduação em Medicina em Medicina e do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília da Universidade de Marília – karinatorrespomini@unimar.br; danibuchaim@alumni.usp.br;

*****Docente de Anatomia Humana da Faculdade de Odontologia de Bauru - FOB/USP - rogerio@fob.usp.br;

ABSTRACT

Large bone defects hinder the native morphofunctional repair process. Thus, different treatments have been proposed, without, however, presenting a totally efficient method and without limitations. The present study presents matrix composites with a possible synergistic effect, presenting characteristics intrinsic to the physiological process, acting with scaffolds to bone growth and a laser photobiomodulation therapy protocol, in order to accelerate this tissue repair. Thus, this study aims to evaluate the laser photobiomodulation protocol in the repair of long bone in rats, filled with biomimetic collagen matrices with nanohydroxyapatite and heterologous fibrin biopolymer, through histomorphometric and birefringence analysis of collagen fibers newly formed. Forty-eight male rats (*Rattus norvegicus*) will be used, randomly distributed into 8 groups of 6 animals each: GCo (Clot group); GCoL (Clot + Laser group); GM (Collagen matrix group and nanohydroxyapatite); GML (Collagen matrix group and nanohydroxyapatite + Laser); GB (Heterologous fibrin biopolymer group); GBL (Heterologous fibrin biopolymer group + Laser), GMB (Collagen and nanohydroxyapatite matrix group + heterologous fibrin biopolymer) and GMBL (Collagen and nanohydroxyapatite matrix group + heterologous fibrin biopolymer + Laser). A 3.0 mm monocortical bone defect will be made in the left tibia, in the region of the proximal epiphysis. The GCoL, GML, GBL and GMBL groups will undergo transoperative infrared laser photobiomodulation treatment (808 nm, 100 mW) and will be maintained twice a week until euthanasia. After 42 days of the surgical procedure, bone fragments will be collected. After decalcification and histological inclusion, the sections will be stained with hematoxylin-eosin to be analyzed and quantified for the presence of granulation tissue, inflammatory infiltrate, presence, quality and degree of filling of the neoformed tissue and staining with picosirius-red for analysis of the birefringence of collagen fibers. Quantitative results will be submitted to normality (Kolmogorov-Smirnov), homoscedasticity (Bartlett) and subjected to analysis of variance (ANOVA) or Kruskal Wallis test, with means contrasted by Tukey's post-test with a level of significance 5%.

Keywords – Biocompatible materials. Bone regeneration. Low-level Laser Therapy. Bone substitutes. Fibrin tissue adhesive. Bone grafts.

INTRODUÇÃO

Os extensos defeitos traumáticos representam um assunto de saúde pública de grande relevância devido ao aumento da incidência nas últimas décadas, associado, principalmente, aos acidentes automobilísticos, quedas acidentais, práticas esportivas, patologias congênitas, à violência urbana e interpessoal. Constituem um dos maiores problemas nas especialidades médicas e odontológicas, pois as essas perdas ósseas estão associadas à exposição do tecido ósseo a várias condições fisiológicas e patológicas (PINHEIRO; GERBI, 2006).

O tecido ósseo apresenta grande sensibilidade e alta capacidade regenerativa, e, em muitas situações, é capaz de restabelecer perfeitamente sua estrutura óssea arquitetônica e as propriedades mecânicas. No entanto essa capacidade pode não se manifestar ou falhar. Nesses casos, o tecido ósseo não exibe essa capacidade espontânea exigindo procedimentos operatórios reconstrutivos que tem a enxertia óssea sua principal técnica de tratamento (CARIA et al., 2007).

Dentre os enxertos, o osso autólogo ainda é o material de primeira escolha nas reconstruções, por combinar todas as propriedades necessárias na regeneração óssea em termos de osteocondução, osteoindução e osteogênese. Contudo, as preocupações de suprimento limitado e complicações no local doador ainda são mantidas (SOHN; OH, 2019).

Os aloenxertos ósseos compartilham predominantemente a segunda opção no tratamento, porém o alto potencial de rejeição imunogênica tem proporcionado o desenvolvimento de biomateriais com propriedades osteocondutoras satisfatórias. É neste contexto que surgem uma grande variedade de materiais com diferentes potenciais de regeneração na tentativa de restabelecer a arquitetura óssea perdida (FERNANDEZ DE GRADO et al., 2018).

Vários estudos têm relatado que os polímeros naturais são capazes de proporcionar uma estrutura biomimética com propriedades físicas que se assemelham ao tecido alvo, fornecendo melhores resultados para a regeneração tecidual (ELSALANTY; GENECOV, 2009; DE MORAES et al., 2019).

Essa malha tridimensional resultante é capaz de aumentar as taxas de difusão de fatores de crescimento, fatores pró-angiogênicos, e moléculas bioativas, e oferecer condições para adesão de células osteoprogenitoras, proporcionando a osteocondução, deposição de matriz osteóide e a biomineralização do tecido ósseo (PETTIAN et al., 2018).

Assim, os compósitos de matriz de colágeno e cristais de nanohidroxiapatita têm sido amplamente investigados, posto ao possível efeito sinérgico desses materiais com diferentes naturezas químicas, o que sugere aprimorar as propriedades biomecânicas, aumentar a osteocondutividade, a taxa de biodegradação ou ainda conceber uma melhora significativa no scaffold resultante (CHEN; LIU, 2016; SONG et al., 2020).

A reparação de defeitos ósseos, por meio de substitutos ósseos permanece desafiadora, pois os materiais precisam ser adaptados manualmente ao leito receptor durante a cirurgia, tornando esse procedimento demorado e dependente da habilidade e experiência do profissional. Assim, a complexidade desses procedimentos pode levar à modificação nas propriedades do andaime, e consequentemente criar espaço entre o biomaterial e o osso remanescente (MA et al., 2018).

Com o desenvolvimento de novas tecnologias, muitos estudos vêm comprovando a aplicabilidade do biopolímero de fibrina heterólogo como scaffold biológico, perfeitamente moldável ao sítio cirúrgico (SPOTNITZ, 2010).

Isso é possível, por seus elementos constitutivos análogos ao sangue que mimetizam a última fase da cascata de coagulação, o qual resulta em uma rede tridimensional de fibrina, altamente adaptável. Além disso, é biologicamente ativa, o que facilita a aderência de células endoteliais, fibroblastos, osteoprogenitoras propiciando a angiogênese e a remodelação tecidual (ORSI et al., 2017).

Em busca de métodos alternativos e não invasivos, com a finalidade de promover aceleração nos processos de cicatrização, redução da dor, edema e modulação da inflamação, os pesquisadores vêm comprovando a aplicabilidade da fototerapia através de resultados satisfatórios (ESCUERO et al., 2019).

Assim, a terapia por fotobiomodulação a laser tem sido empregada em diversas condições clínicas, a fim de acelerar os processos de regeneração tecidual. Estudos prévios relatam o efeito de modulação do laser nos processos celulares fisiológicos, bioquímicos e metabólicos, promovendo a proliferação celular e morfodiferenciação (WU et al., 2012; DOMPE et al., 2020)33.

Dessa forma, serão realizadas análises para investigar a microarquitetura óssea de defeitos em tíbias utilizando um novo compósito de matriz de colágeno com cristais de nanohidroxiapatita e biopolímero de fibrina heterólogo associado ou não a terapia por fotobiomodulação a laser, justificando a aplicabilidade dessa pesquisa e podendo prospectivamente ser incorporada como avanços científico-tecnológicos, a fim de otimizar o custo do tratamento em reabilitação ortopédica e oral. O objetivo será avaliar o protocolo de fotobiomodulação a laser no reparo de osso longo de ratos, preenchidos com as matrizes biomiméticas de colágeno com nanohidroxiapatita e biopolímero de fibrina heterólogo, por meio das análise histomorfométrica e de birrefringência das fibras colágenas recém-formada.

DESENVOLVIMENTO

Foram utilizados 48 ratos machos (*Rattus norvegicus*) da linhagem Wistar, adultos (90 dias de idade), pesando aproximadamente 250 gramas, que foram fornecidos pelo Biotério Central da Universidade de Marília. O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Animais (CEUA) e aprovado (parecer 048/2020). Os ratos foram distribuídos aleatoriamente em 8 grupos conforme o tipo de preenchimento do defeito e tratamento por fotobiomodulação: **Grupo Coágulo - GCo (n = 6)**: defeito preenchido por coágulo sanguíneo; **Grupo Coágulo e Laser - GCoL (n=6)**: defeito preenchido por coágulo sanguíneo e terapia por fotobiomodulação a laser; **Grupo Matriz de Colágeno/nanohidroxiapatita - GM (n=6)**: defeito preenchido matriz de colágeno/nanohidroxiapatita; **Grupo Matriz de Colágeno/nanohidroxiapatita e Laser - GML (n = 6)**: defeito preenchido matriz de colágeno/nanohidroxiapatita e terapia por fotobiomodulação a laser; **Grupo Biopolímero de fibrina - GB (n = 6)**: defeito preenchido por biopolímero de fibrina heterólogo; **Grupo Biopolímero de fibrina e Laser - GB (n = 6)**: defeito preenchido por biopolímero de fibrina heterólogo e terapia por fotobiomodulação a laser; **Grupo Matriz de Colágeno/nanohidroxiapatita e Biopolímero de fibrina - GMB (n=6)**: defeito preenchido matriz de colágeno/nanohidroxiapatita e biopolímero de fibrina heterólogo; **Grupo Matriz de Colágeno/nanohidroxiapatita e Biopolímero de fibrina e Laser - GMBL (n=6)**: defeito preenchido matriz de colágeno/nanohidroxiapatita e biopolímero de fibrina heterólogo e Laser. Para a cirurgia experimental, os animais serão previamente pesados em balança de precisão e submetidos à anestesia geral intramuscular de cloridrato de tiletamina associado a zolazepam, com rigoroso monitoramento por profissional da área de medicina veterinária.

O procedimento cirúrgico ocorreu de forma independente, sobre uma bancada coberta, em mesa de madeira revestida de cortiça com troca de material para cada espécime. Os animais foram fixados a mesa operatória, posicionados em decúbito lateral esquerdo. A seguir foi realizada uma incisão linear de 20 mm de comprimento no sentido craniocaudal, com uma lâmina de bisturi de aço carbono nº 15, seccionando a pele e as fáscias musculares, alcançando o periósteo cuidadosamente e estendendo-o para exposição tibial com auxílio do sindesmotomo. Foi realizada uma perfuração cortical de 3,0 mm de diâmetro na região da epífise proximal alcançando a medula óssea sem lesar a cortical contralateral, com o auxílio da broca carbide esférica CA 8 adaptada ao contra-ângulo (Driller®, SP, Brasil) acoplado em um micromotor elétrico, em baixa velocidade (1500 rpm), sob constante e abundante irrigação salina estéril, obtendo assim, um fragmento ósseo arredondado, sem espículas, preservando a integridade das estruturas adjacentes. Nos animais do grupo GCo, os defeitos foram realizados e não preenchidos por biomateriais, somente coágulo sanguíneo. Nos animais do grupo GM os defeitos foram preenchidos pelo matriz de colágeno e nanohidroxiapatita. Nos animais do grupo GB, os defeitos foram preenchidos com biopolímero de fibrina heterólogo na proporção 1:1:1 (15 µL:15 µL:15µL). Foi adicionado o componente 1, diluente e o componente 2, em eppendorf, para a completa polimerização e em seguida a matriz de fibrina foi adicionada ao leito cirúrgico. Nos animais do grupo GMB, os defeitos serão preenchidos com matriz de colágeno e nanohidroxiapatita incorporados ao biopolímero de fibrina heterólogo na proporção 1:1:1 (15 µL:15 µL:15µL). Em eppendorf, foi colocada a matriz de colágeno e nanohidroxiapatita, e em seguida, sobre a mesma foi adicionado o componente 1, diluente e por fim o componente 2. Após o preenchimento das cavidades, o periósteo e demais tecidos da região operada foram reposicionados e suturados com fio de seda Ethicon® 4-0. A região foi limpa cuidadosamente com gaze umedecida em antisséptico tópico, clorexidina 2% (Riohex® Farmacêutica Rioquímica Ltda, Brasil). Após essa etapa, todos os grupos experimentais foram subdivididos de acordo com o tratamento por fotobiomodulação a laser ou

Os animais dos grupos GCoL, GML, GBL e GMBL, foram imobilizados manualmente sendo desnecessário o uso de anestésico durante a aplicação. O tratamento iniciou no pós-operatório imediato e 2 vezes na semana até o período correspondente ao da eutanásia. Os animais foram colocados na posição de decúbito lateral esquerdo em gaiolas e expostos à luz incandescentes para completa recuperação anestésica. Imediatamente após os procedimentos cirúrgicos os animais receberam antibiótico em dose única Flotril® 2,5%, na dose de 0,2 ml/kg e analgésico Dipirona Analgex V® na dose de 0,06 ml/kg, em aplicações intramusculares. A aplicação do analgésico foi mantida por 3 dias, além da continuidade com o analgésico acetaminofeno na dose de 200 mg/Kg, 6 gotas/animal dissolvido na água disponível no bebedouro até o período da eutanásia. Durante toda a experimentação, os animais foram monitorados. Decorridos os períodos de 42 dias pós-cirúrgico, todos os animais foram pesados e submetidos a eutanásia, por meio da aplicação do barbitúrico, tiopental Sódico 2,5%, por via intraperitoneal – IP, 150 mg/kg. Após a descalfificação, as peças foram submetidas ao protocolo histotécnico padronizado coloração de tricrômico de Masson e picrossiriusred, para análises histomorfológica e de birrefringência das fibras colágenas do novo tecido ósseo formado. O estudo encontra-se na fase de processamento e análise dos dados.

REFERÊNCIAS

- CARIA, P. et al. Biological Assessment of Porous-Implant Hydroxyapatite Combined With Periosteal Grafting in Maxillary Defects. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 65, n. 5, p. 847–854, 2007.
- CHEN, F. M.; LIU, X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. **Prog Polym Sci.**, v. 53, p. 86–168, 2016.
- DE FREITAS, N. R. et al. Evaluation of photobiomodulation therapy associated with guided bone regeneration in critical size defects. In vivo study. **J Appl Oral Sci.**, v. 26, p. 1–11, 2018.
- DE MORAES, R. et al. Suitability of the use of an elastin matrix combined with bone morphogenetic protein for the repair of cranial defects. **Am J Transl Res.**, v. 11, n. 8, p. 5261–5271, 2019.
- DOMPE, C. et al. Photobiomodulation-Underlying Mechanism and Clinical Applications. **JJ Clin Med.**, 2020.
- ELSALANTY, M.; GENECOV, D. Bone grafts in craniofacial surgery. **Craniofacial Trauma Reconstr.**, v. 2, n. 3, p. 125–134, 2009.
- ESCUERO, J. S. B. et al. Photobiomodulation therapy (PBMT) in bone repair: A systematic review. **Injury**, v. 50, n. 11, 2019.
- FERNANDEZ DE GRADO, G. et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. **J Tissue Eng.**, v. 9, 2018.
- HORN, M. M.; MARTINS, V. C. A.; DE GUZZI PLEPIS, A. M. Influence of collagen addition on the thermal and morphological properties of chitosan/xanthan hydrogels. **Int J Biol Macromol.**, v. 80, p. 225–230, 2015.
- MA, H. et al. 3D-printed bioceramic scaffolds: From bone tissue engineering to tumor therapy. **Acta Biomater.**, v. 79, p. 37–59, 2018.
- ORSI, P. et al. A unique heterologous fibrin sealant (HFS) as a candidate biological scaffold for mesenchymal stem cells in osteoporotic rats. **Stem Cell Research and Therapy**, v. 8, n. 1, p. 1–14, 2017.
- OURY, F. A crosstalk between bone and gonads. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1260, n. 1, p. 1–7, 2012.
- PETTIAN, M. S. et al. Use of an anionic collagen matrix made from bovine intestinal serosa for in vivo repair of cranial defects. **PLoS ONE**, v. 13, n. 7, p. 1–17, 2018.

- PINHEIRO, A.; GERBI, M. Photoengineering of Bone Repair Processes. **Photomed Laser Surg.**, v. 24, n. 2, p. 169–178, 2006.
- SOHN, H. S.; OH, J. K. Review of bone graft and bone substitutes with an emphasis on fracture surgeries. **Biomater Res.**, v. 23, n. 1, p. 4–10, 2019.
- SONG, Y. et al. Zinc Silicate/Nano-Hydroxyapatite/Collagen Scaffolds Promote Angiogenesis and Bone Regeneration via the p38 MAPK Pathway in Activated Monocytes. **ACS Appl Mater Interfaces.**, v. 12, n. 14, p. 16058–16075, 2020.
- SPOTNITZ, W. D. Fibrin sealant: Past, present, and future: A brief review. **World Journal of Surgery**, v. 34, n. 4, p. 632–634, 2010.
- VENKEN, K. et al. Sex hormones, their receptors and bone health. **Osteoporosis International**, v. 19, n. 11, p. 1517–1525, 2008.
- WEIBEL, E. Stereological Principles for Morphometry in Electron Microscopic Cytology. **Int Rev Cytol.**, v. 26, p. 235–302, 1 jan. 1969.
- WU, Y. et al. Effects of low-level laser irradiation on mesenchymal stem cell proliferation: a microarray analysis. **Lasers Med Sci.**, p. 509–519, 2012.

EFICÁCIA DE COMPÓSITOS BIOATIVOS TRIDIMENSIONAIS NO REPARO DE OSSOS LONGOS ASSOCIADOS OU NÃO A TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO A LASER

EFFICACY OF THREE-DIMENSIONAL BIOACTIVE COMPOSITES IN LONG BONE REPAIR WITH OR WITHOUT LASER PHOTOBIMODULATION THERAPY

RODRIGUES JÚNIOR, Sebastião Júlio*, HAMZÉ, Abdul Latif**, GERMAN, Íris Jasmin Santos***, BUCHAIM, Daniela Vieira****, BUCHAIM, Rogério Leone*****, POMINI, Karina Torres*****

RESUMO

Os impactos significativos gerados na economia e na qualidade de vida do paciente devido a tecidos ósseos lesionados ou perdidos que podem comprometer o restabelecimento da microestrutura óssea, tem despertado interesse na medicina regenerativa em desenvolver estratégias sinérgicas biomiméticas, as quais agregam fatores intrinsecamente envolvidos e determinantes para a formação do novo tecido ósseo. Assim, a associação de matrizes tridimensionais, tem contribuído para maior aplicabilidade como *scaffold* e sinergicamente a terapia por fotobimodulação a laser, na celeridade da reparação de ossos longos. O objetivo desse estudo será avaliar o protocolo de fotobimodulação a laser no reparo de osso longo de ratos, preenchidos com as matrizes biomiméticas de colágeno com nanohidroxiapatita e biopolímero de fibrina heterólogo, por meio das análise microtomográfica e histomorfológica. Serão utilizados 48 ratos machos (*Rattus norvegicus*), distribuídos aleatoriamente em 8 grupos de 6 animais cada: GCo (Grupo coágulo); GCoL (Grupo coágulo + Laser); GM (Grupo matriz de colágeno e nanohidroxiapatita); GML (Grupo matriz de colágeno e nanohidroxiapatita + Laser); GB (Grupo biopolímero de fibrina heterólogo); GBL (Grupo biopolímero de fibrina heterólogo + Laser), GMB (Grupo matriz de colágeno e nanohidroxiapatita + biopolímero de fibrina heterólogo) e GMBL (Grupo matriz de colágeno e nanohidroxiapatita + biopolímero de fibrina heterólogo + Laser). Será confeccionado um defeito ósseo monocortical de 3,0 mm no tíbia esquerda, na região da epífise proximal. Os Grupos GCoL, GML, GBL e GMBL serão submetidos ao tratamento transoperatório de fotobimodulação a laser infravermelho (808 nm, 100 mW) e será mantido por duas vezes na semana até a eutanásia. Após 42 dias do procedimento cirúrgico, serão coletados os fragmentos ósseos e analisados qualitativamente por meio de microtomografia computadorizada. Após descalcificação e inclusão histológica, os cortes serão corados com hematoxilina-eosina para serem analisados quanto à presença de tecido de granulação, infiltrado inflamatório, presença, qualidade e o grau de preenchimento do tecido neoformado.

Palavras-chave: Materiais biocompatíveis. Regeneração óssea. Terapia com Luz de Baixa Intensidade.

*Pós-graduando no Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília - jrodontomed@hotmail.com;

**Discente do curso de graduação em Medicina - Universidade de Marília. e-mail: abdullhamze@hotmail.com;

***Pós-graduando no Programa de Doutorado em Ciências da Faculdade de Odontologia de Bauru - FOB/USP - irisgerman@usp.br;

****Docente do curso de graduação em Medicina em Medicina e do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília da Universidade de Marília – karinatorrespomini@unimar.br; danibuchaim@alumni.usp.br;

*****Docente de Anatomia Humana da Faculdade de Odontologia de Bauru - FOB/USP - rogerio@fob.usp.br;

ABSTRACT

The significant impacts generated on the economy and on the patient's quality of life due to damaged or lost bone tissue that can compromise the reestablishment of bone microstructure, has aroused interest in regenerative medicine in developing synergistic biomimetic strategies, which aggregate intrinsically involved and determinant factors for the formation of new bone tissue. Thus, the association of three-dimensional matrices has contributed to greater applicability as a scaffold and synergistically to laser photobiomodulation therapy, in the speed of repairing long bones. The aim of this study will be to evaluate the laser photobiomodulation protocol in the repair of long bone in rats, filled with biomimetic collagen matrices with nanohydroxyapatite and heterologous fibrin biopolymer, through microtomographic and histomorphological analysis. Forty-eight male rats (*Rattus norvegicus*) will be used, randomly distributed into 8 groups of 6 animals each: GCo (Clot group); GCoL (Clot + Laser group); GM (Collagen matrix group and nanohydroxyapatite); GML (Collagen matrix group and nanohydroxyapatite + Laser); GB (Heterologous fibrin biopolymer group); GBL (Heterologous fibrin biopolymer group + Laser), GMB (Collagen and nanohydroxyapatite matrix group + heterologous fibrin biopolymer) and GMBL (Collagen and nanohydroxyapatite matrix group + heterologous fibrin biopolymer + Laser). A 2.0 mm monocortical bone defect will be made in the left tibia, in the region of the proximal epiphysis. The GCoL, GML, GBL and GMBL groups will undergo transoperative infrared laser photobiomodulation treatment (808 nm, 100 mW) and will be maintained twice a week until euthanasia. After 42 days of the surgical procedure, bone fragments will be collected and qualitatively analyzed using computerized microtomography. After decalcification and histological inclusion, the sections will be stained with hematoxylin-eosin to be analyzed for the presence of granulation tissue, inflammatory infiltrate, presence, quality and degree of filling of the neoformed tissue.

Keywords – Biocompatible materials. Bone regeneration. Low-level Laser Therapy.

INTRODUÇÃO

A regeneração estrutural e funcional dos tecidos ósseos lesionados ou perdidos constitui um desafio para a medicina regenerativa. Posto que, o osso apresenta capacidade regenerativa limitada, e esse processo biológico pode falhar, e assim conduzir a um retardo na consolidação, resultando em uma união fibrótica (CARVALHO et al., 2018; KAMAL; SIAHAAN; FIOLIN, 2019).

Embora a engenharia tecidual e o aperfeiçoamento de novos substitutos ósseos tenham resultado em melhorias evidentes na reconstrução de defeitos ósseos, ainda são exíguos para alcançar o restabelecimento morfofuncional nativo (MUSCHLER et al., 2010).

Á vista disso, e aos impactos significativos gerados na economia e na qualidade de vida do paciente, surge a necessidade de desenvolver estratégias sinérgicas biomiméticas, as quais agregam fatores intrinsecamente envolvidos e determinantes para a formação do novo tecido ósseo (DANG et al., 2018).

Novos estudos tem sido conduzidos, a fim de desenvolver matrizes tridimensionais, tais como os polímeros naturais, que mimetizam a matriz extracelular fisiológica, proporcionando um microambiente favorável para o recrutamento, e proliferação de células osteoprogenitoras, moléculas biologicamente ativas, e fatores de crescimento in locu (SHI et al., 2018).

É neste contexto, que as matrizes de colágeno tem sido amplamente analisadas, por ser o principal componente da porção orgânica do tecido, o que confere ao osso características únicas, bem como a formação de um scaffold para o crescimento celular. As vantagens do uso de colágeno são a

baixa resposta imunogênica entre as espécies, disponibilidade, abundância na natureza, promoção hemostática e facilidade de manipulação em diferentes formas (RICO-LLANOS et al., 2021).

No entanto, a associação com substitutos ósseos, como nanohidroxiapatita, vem sendo desenvolvida com o objetivo de aliar melhores propriedades biomecânicas, aumentar a resistência óssea ao estresse exercido em ossos longos e o tempo de permanência no leito cirúrgico concernente ao tempo de invasão celular, contribuindo para maior aplicabilidade como scaffold (FERNANDEZ DE GRADO et al., 2018).

Sinergicamente, o biopolímero de fibrina heterólogo, constituído por componentes análogos ao sangue, mimetizam a última fase da cascata de coagulação produzindo uma rede covalente de fibrina, o qual foi desenvolvido, inicialmente, para coaptação de nervos periféricos, como tratamento alternativo às suturas convencionais e úlceras venosas (ABBADE et al., 2020).

Devido às suas características únicas, tais como hemostasia, bioaderência ao leito receptor, moldável a cavidade cirúrgica, menor tensão de cisalhamento quando associado a partículas de biomateriais, biodegradabilidade, e síntese de matriz bioativa com sítios de ligações às células envolvidas no restabelecimento tecidual, tem despertado interesse em diversas modalidades terapêuticas, na busca por concentrações ideais à reconstrução de defeitos ósseos (FERREIRA et al., 2017).

Com os adventos da terapia por fotobiomodulação a laser, a literatura tem evidenciado o seu uso em diversas áreas médicas e odontológicas, demonstrando resultados significativos e promissores (ROSSO et al., 2019). Isso porque, a radiação eletromagnética do laser atua em fotoceptores das células promovendo uma interação fotoquímica capaz de induzir aumento do metabolismo celular e consequentemente diferentes efeitos biológicos gerais como analgesia, antiinflamatório e bioestimulativo (FARIVAR; MALEKSHAHABI; SHIARI, 2014).

Assim, a terapia fotobiomoduladora do laser apresenta efeitos gerais resultantes caracterizados por respostas biológicas mais precoces, em maior intensidade e extensão, que se mostram superiores aos obtidos com métodos sem o uso da luz (KULKARNI; MEER; GEORGE, 2019).

Estudos recentes conduzidos por nosso grupo de pesquisadores demonstraram celeridade no processo de reparo ósseo em defeitos preenchidos com a associação de compósitos de biopolímero de fibrina e biomateriais quando bioestimulados com a radiação a laser, o que projeta uma nova matriz biomimética favorável ao crescimento tecidual (POMINI et al., 2019; ROSSO et al., 2019, 2020).

Diante dessas questões, justifica-se a realização desse estudo por apresentar a ação do laser em uma nova formulação do biopolímero de fibrina associada a matriz de colágeno e a cristais de nanohidroxiapatita, com a finalidade de alcançar as características ideais como scaffold, e acelerar o processo de reparação em osso longo.

O objetivo será avaliar o protocolo de fotobiomodulação a laser no reparo de osso longo de ratos, preenchidos com as matrizes biomiméticas de colágeno com nanohidroxiapatita e biopolímero de fibrina heterólogo, por meio das análise microtomográfica e histomorfológica.

DESENVOLVIMENTO

Foram utilizados 48 ratos machos (*Rattus norvegicus*) da linhagem Wistar, adultos (90 dias de idade), pesando aproximadamente 250 gramas, que foram fornecidos pelo Biotério Central da Universidade de Marília. O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Animais (CEUA) e aprovado (parecer 047/2020). Os ratos foram distribuídos aleatoriamente em 8 grupos conforme o tipo de preenchimento do defeito e tratamento por fotobiomodulação: **Grupo Coágulo - GCo (n = 6)**: defeito preenchido por coágulo sanguíneo; **Grupo Coágulo e Laser - GCoL (n=6)**: defeito preenchido por coágulo sanguíneo e terapia por fotobiomodulação a laser; **Grupo**

Matriz de Colágeno/nanohidroxiapatita - GM (n=6): defeito preenchido matriz de colágeno/nanohidroxiapatita; **Grupo Matriz de Colágeno/nanohidroxiapatita e Laser - GML (n = 6):** defeito preenchido matriz de colágeno/nanohidroxiapatita e terapia por fotobiomodulação a laser; **Grupo Biopolímero de fibrina - GB (n = 6):** defeito preenchido por biopolímero de fibrina heterólogo; **Grupo Biopolímero de fibrina e Laser - GB (n = 6):** defeito preenchido por biopolímero de fibrina heterólogo e terapia por fotobiomodulação a laser; **Grupo Matriz de Colágeno/nanohidroxiapatita e Biopolímero de fibrina - GMB (n=6):** defeito preenchido matriz de colágeno/nanohidroxiapatita e biopolímero de fibrina heterólogo; **Grupo Matriz de Colágeno/nanohidroxiapatita e Biopolímero de fibrina e Laser - GMBL (n=6):** defeito preenchido matriz de colágeno/nanohidroxiapatita e biopolímero de fibrina heterólogo e Laser. Para a cirurgia experimental, os animais serão previamente pesados em balança de precisão e submetidos à anestesia geral intramuscular de cloridrato de tiletamina associado a zolazepam, com rigoroso monitoramento por profissional da área de medicina veterinária.

O procedimento cirúrgico ocorreu de forma independente, sobre uma bancada coberta, em mesa de madeira revestida de cortiça com troca de material para cada espécime. Os animais foram fixados a mesa operatória, posicionados em decúbito lateral esquerdo. A seguir foi realizada uma incisão linear de 20 mm de comprimento no sentido craniocaudal, com uma lâmina de bisturi de aço carbono nº 15, seccionando a pele e as fáscias musculares, alcançando o periósteo cuidadosamente e estendendo-o para exposição tibial com auxílio do sindesmotomo. Foi realizada uma perfuração cortical de 3,0 mm de diâmetro na região da epífise proximal alcançando a medula óssea sem lesar a cortical contralateral, com o auxílio da broca carbide esférica CA 8 adaptada ao contra-ângulo (Driller®, SP, Brasil) acoplado em um micromotor elétrico, em baixa velocidade (1500 rpm), sob constante e abundante irrigação salina estéril, obtendo assim, um fragmento ósseo arredondado, sem espículas, preservando a integridade das estruturas adjacentes. Nos animais do grupo GCo, os defeitos foram realizados e não preenchidos por biomateriais, somente coágulo sanguíneo. Nos animais do grupo GM os defeitos foram preenchidos pelo matriz de colágeno e nanohidroxiapatita. Nos animais do grupo GB, os defeitos foram preenchidos com biopolímero de fibrina heterólogo na proporção 1:1:1 (15 µL:15 µL:15µL). Foi adicionado o componente 1, diluente e o componente 2, em eppendorf, para a completa polimerização e em seguida a matriz de fibrina foi adicionada ao leito cirúrgico. Nos animais do grupo GMB, os defeitos serão preenchidos com matriz de colágeno e nanohidroxiapatita incorporados ao biopolímero de fibrina heterólogo na proporção 1:1:1 (15 µL:15 µL:15µL). Em eppendorf, foi colocada a matriz de colágeno e nanohidroxiapatita, e em seguida, sobre a mesma foi adicionado o componente 1, diluente e por fim o componente 2. Após o preenchimento das cavidades, o periósteo e demais tecidos da região operada foram reposicionados e suturados com fio de seda Ethicon® 4-0. A região foi limpa cuidadosamente com gaze umedecida em antisséptico tópico, clorexidina 2% (Riohex® Farmacêutica Rioquímica Ltda, Brasil). Após essa etapa, todos os grupos experimentais foram subdivididos de acordo com o tratamento por fotobiomodulação a laser ou não. Os animais dos grupos GCoL, GML, GBL e GMBL, foram imobilizados manualmente sendo desnecessário o uso de anestésico durante a aplicação. O tratamento iniciaram no pós-operatório imediato e 2 vezes na semana até o período correspondente ao da eutanásia. Os animais foram colocados na posição de decúbito lateral esquerdo em gaiolas e expostos à luz incandescentes para completa recuperação anestésica. Imediatamente após os procedimentos cirúrgicos os animais receberam antibiótico em dose única Flotril® 2,5%, na dose de 0,2 ml/kg e analgésico Dipirona Analgex V® na dose de 0,06 ml/kg, em aplicações intramusculares. A aplicação do analgésico foi mantida por 3 dias, além da continuidade com o analgésico acetaminofeno na dose de 200 mg/Kg, 6 gotas/animal dissolvido na água disponível no bebedouro até o período da eutanásia. Durante toda a experimentação, os animais foram monitorados. Decorridos os períodos de 42 dias pós-cirúrgico, todos os animais foram pesados e submetidos a eutanásia, por meio da aplicação do barbitúrico,

tiopental Sódico 2,5%, por via intraperitoneal – IP, 150 mg/kg. Após a preparação, as tíbias foram destinadas ao exame no microtomógrafo. As peças foram descalcificadas e posteriormente seguiu-se o protocolo histotécnico padronizado coloração de hematoxilina-eosina, para posterior análise histomorfometria do novo tecido ósseo formado. O estudo encontra-se na fase de processamento e análise dos dados.

REFERÊNCIAS

ABBADÉ, L. P. F. et al. Chronic venous ulcers: a review on treatment with fibrin sealant and prognostic advances using proteomic strategies. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 26, n. June 2020, p. 1–11, 2020.

CARVALHO, M. S. et al. Biomimetic matrices for rapidly forming mineralized bone tissue based on stem cell-mediated osteogenesis. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–16, 2018.

DANG, M. et al. Biomimetic delivery of signals for bone tissue engineering. **Bone Res.**, v. 6, n. 1, p. 25, 2018.

DE FREITAS, N. R. et al. Evaluation of photobiomodulation therapy associated with guided bone regeneration in critical size defects. In vivo study. **J Appl Oral Sci.**, v. 26, p. 1–11, 2018.

FARIVAR, S.; MALEKSHAHABI, T.; SHIARI, R. Biological effects of low level laser therapy. **J Lasers Med Sci.**, v. 5, n. 2, p. 58–62, 2014.

FERNANDEZ DE GRADO, G. et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. **J Tissue Eng.**, v. 9, 2018.

FERREIRA, R. S. et al. Heterologous fibrin sealant derived from snake venom: From bench to bedside - an overview. **J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.**, v. 23, n. 1, p. 1–12, 2017. HORN, M. M.; MARTINS, V. C. A.; DE GUZZI PLEPIS, A. M. Influence of collagen addition on the thermal and morphological properties of chitosan/xanthan hydrogels. **Int J Biol Macromol.**, v. 80, p. 225–230, 2015.

KAMAL, A.; SIAHAAN, O.; FIOLIN, J. Various Dosages of BMP-2 for Management of Massive Bone Defect in Sprague Dawley Rat. **Arch Bone Jt Surg.**, v. 498, n. 3, p. 498–505, 2019.

KULKARNI, S.; MEER, M.; GEORGE, R. Efficacy of photobiomodulation on accelerating bone healing after tooth extraction: a systematic review. **Lasers Med Sci.**, v. 34, n. 4, p. 685–692, 2019.

MUSCHLER, G. F. et al. The design and use of animal models for translational research in bone tissue engineering and regenerative medicine. **Tissue Eng Part B Rev.**, v. 16, n. 1, p. 123–145, 2010.

OURY, F. A crosstalk between bone and gonads. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1260, n. 1, p. 1–7, 2012.

POMINI, K. T. et al. Fibrin Sealant Derived from Human Plasma as a Scaffold for Bone Grafts Associated with Photobiomodulation Therapy. **Int J Mol Sci.**, v. 20, n. 7, p. 1761, 2019.

RICO-LLANOS, G. A. et al. Collagen type i biomaterials as scaffolds for bone tissue engineering. **Polymers**, v. 13, n. 4, p. 1–20, 2021.

ROSSO, M. P. D. O. et al. Photobiomodulation Therapy (PBMT) Applied in Bone Reconstructive Surgery Using Bovine Bone Grafts : A Systematic Review. **Materials (Basel).**, v. 12, n. 24, p. 4051, 2019.

ROSSO, M. P. de O. et al. Photobiomodulation Therapy Associated with Heterologous Fibrin Biopolymer and Bovine Bone Matrix Helps to Reconstruct Long Bones. **Biomolecules.**, v. 10, n. 3, p. 1–17, 2020.

SHI, M. et al. Deproteinized bovine bone matrix induces osteoblast differentiation via macrophage polarization. **J Biomed Mater Res A.**, v. 106, n. 5, p. 1236–1246, 2018.

VENKEN, K. et al. Sex hormones, their receptors and bone health. **Osteoporosis International**, v. 19, n. 11, p. 1517–1525, 2008.

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E ANTROPOMÉTRICOS COMO PREDITORES DE ALTERAÇÕES DA CAMADA MÉDIA INTIMAL CAROTÍDEA

BIOCHEMICAL PARAMETERS AND ANTHROPOMETRIC AS PREDICTORS OF CHANGES IN THE CAROTID INTIMAL-MIDDLE TIER

PAULO VITOR CASSARO YASUDA*
THAIS DE OLIVEIRA E SILVA ULLMANN**
RICARDO JOSÉ TOFANO***
SANDRA MARIA BARBALHO****
URI ADRIAN PRYNC FLATO*****
ADRIANO CRESSONI ARAUJO*****

RESUMO

Diversas doenças podem afetar o sistema cardiovascular. Nesse sentido, Hipertensão arterial sistêmica, Diabetes Mellitus e Síndrome metabólica são muito prevalentes na população, promovendo alterações que levam a um estado pró-inflamatório e pró-trombótico que favorecem a aterogênese. A aterogênese por sua vez aumenta o risco de obstrução coronariana e carotídea, com consequente aumento do risco de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC), respectivamente. Nos pacientes acometidos por essas doenças, ocorrem alterações nos parâmetros bioquímicos como glicemia e perfil lipídico, antropométricos como as circunferências da cintura e do pescoço, índice de massa corporal e nos índices aterogênicos como HOMA-IR e Índice de Castelli. Adicionalmente, a espessura da camada média-intimal da carótida (avaliada através da ultrassonografia) pode estar alterada e tem sido considerada como fator de risco para o AVC. Assim, o presente projeto tem por objetivo avaliar a correlação dos parâmetros bioquímicos, antropométricos e índices aterogênicos com a espessura da camada média-intimal carotídea bem como a capacidade dos parâmetros bioquímicos e antropométricos em detectar alterações na camada média-intimal carotídea, em pacientes atendidos em uma unidade de cardiologia. Serão coletados dados prontuários de 500 pacientes (com o nome mantido em sigilo) e a partir dos mesmos será gerado um banco de dados com os parâmetros bioquímicos, antropométricos e espessura da camada média-intimal carotídea. A análise estatística será realizada utilizando-se o Software GraphPad Prism 5.0. As correlações serão avaliadas através do teste de correlação de Pearson e o nível de significância será de 5%. A capacidade de detecção de alterações na camada média-intimal será avaliada a partir da curva ROC (receiver operator characteristic), utilizando-se o software MedCalc 19.4.0. O nível de significância adotado será de 5%.

Palavras-Chave: Aterosclerose da Carótida. Doenças cardiovasculares. Síndrome Metabólica.

* Pós-graduando em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação - Universidade de Marília / UNIMAR. email: paulovitoryasuda@gmail.com;

** Pós-graduando em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação - Universidade de Marília / UNIMAR. email: tholiveira011@gmail.com;

*** Docente do Curso de Graduação em Medicina da UNIMAR – email: rtofano@uol.com.br;

**** Docente do Curso de Graduação em Medicina do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, da UNIMAR e do Curso de Tecnologia em Alimentos da FATEC/Marília – email: smbarbhalho@gmail.com;

***** Docente do Curso de Graduação em Medicina e do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, da UNIMAR – email: uriflato@gmail.com;

***** Docente dos Cursos de Graduação em Medicina, Farmácia e Biomedicina, do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, e orientador do Programa de Iniciação Científica da UNIMAR – email: adrianocressoniaraujo@yahoo.com.br

ABSTRACT

Diseases diverse can affect the cardiovascular system. In the sense, Systemic arterial hypertension, Diabete Mellitus and Metabolic Syndrome are very prevalent in the population, promoting changes that lead to a pro-inflammatory status and prothrombotic that favor atherogenesis. The atherogenesis in turn increases the risk of coronary and carotid obstruction, with consequent increase of acute myocardial infarction and stroke, respectively. In patients affected by these diseases, changes happen in biochemical parameters such as glycemia and lipid profile, anthropometric as the waist and neck circumference and body mass index and the atherogenic indices as HOMA-IR and Castelli Index. Additilly, intimal-middle layer thickness of the carotid (assessed through the ultrasound scan) can be changed and it has been considered as a risk factor for stroke. Thus, the present project have for aim to assess the correlation at the biochemical parameters, anthropometric and atherogenic indices with a thickness of the carotid intimal media tier as well as ability of biochemical parameters and anthropometric in detecting alterations at carotid intimal-media tier, in attended patients in a cardiology unit. Will be collected the medical records from 500 patients (with the name kept confidential) and from the same will be beget in a database with the biochemical parameters, anthropometric and the carotid intimal-media tier thickness. The statistical analysis will be performed using the GraphPad Prism 5.0 Software. The correlations will be assessed through the Pearson's correlation test and the significance level will be of 5 %.The ability to detect alterations at intimal middle tier will be assessed from the curve ROC (receiver operator characteristic), using the MedCalc 19.4.0 software. The level of significance adopted will be 5%.

Keywords: Carotid atherosclerosis . Cardiovascular diseases. Metabolic syndrome.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Global Burden of Disease estima-se que mais de 17 milhões de pessoas morreram de Doença Cardiovascular (DVC) em 2015, representando 31% de todas as mortes globais. Desses, 7,4 milhões ocorreram devido a doenças cardíacas e 6,7 milhões de acidente vascular cerebral (LIBBY et al., 2019). Segundo o relatório divulgado em 2016, pela American Heart Association, 15,5 milhões de pessoas acima de 20 anos são acometidas por DCV nos Estados Unidos (MALAKAR et al., 2019), com destaque para Hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças coronarianas, acidente vascular cerebral (AVC), dislipidemias, Diabetes mellitus (DM) e Síndrome metabólica (SM), que estão relacionadas direta ou indiretamente com aterosclerose.

O desenvolvimento da aterosclerose pode ter início precoce e acompanhar o paciente ao longo da vida. Alguns fatores de risco como HAS, DM, dislipidemias, obesidade, tabagismo e predisposição genética podem provocar ou intensificar o desenvolvimento desta doença. (GUO et al., 2020). As lesões ateroscleróticas não provocam sintomas no estágio inicial, mas são potencialmente graves nos estágios avançados. Portanto, a prevenção, a detecção primária desta, e as modificações dos fatores de risco são fundamentais para diminuir mortalidade por doenças coronarianas agudas e crônicas, acidente vascular cerebral e doença carotídea. (WANG et al., 2017).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) 54% dos acidentes vasculares cerebrais são consequências diretas da hipertensão arterial, que favorece a incidência de aterosclerose e encontra-se entre os principais fatores de risco para morbimortalidade cardiovascular. A incidência decrescente de acidente vascular cerebral nas últimas décadas pode ser explicada por melhores terapias farmacológicas que mantêm a pressão arterial em níveis adequados (JORDAN et al., 2018). Por outro lado, os pacientes hipertensos que não realizam o tratamento de modo satisfatório, estão expostos aos efeitos nocivos da aterosclerose no endotélio vascular através do remodelamento das camadas íntima e média, maior agregação de plaquetas e ativação de células inflamatórias, com consequente estímulo para a formação de placas lipídicas. Estas alterações estariam relacionadas com os elevados níveis de renina e catecolaminas nos hipertensos e justificariam a maior prevalência de doenças cardiovasculares nesta população (GRONEWOLD et al., 2019).

Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), a forma mais prevalente da doença, têm de duas a quatro vezes mais risco de eventos aterotrombóticos recorrentes e complicações vasculares em comparação com pacientes sem DM2 (BULUT, et al., 2019). O DM2 é uma doença multissistêmica associada com complicações microvasculares e macrovasculares. As complicações microvasculares incluem retinopatia diabética, neuropatia e nefropatia. As complicações macrovasculares se manifestam como aterosclerose acelerada que resulta em doença vascular periférica grave, doença arterial coronariana precoce e aumento do risco de doenças cerebrovasculares (KAUR et al., 2018). A resistência insulínica, hiperglicemia e liberação de excesso de lípidos afetam a parede vascular por uma série de eventos, incluindo disfunção endotelial, hiperreatividade plaquetária, estresse oxidativo e recrutamento de células inflamatórias (YEH et al., 2019). A ativação desses eventos aumenta ainda mais a vasoconstrição e promove a formação de trombos, resultando no desenvolvimento de aterosclerose. A disfunção endotelial é o principal evento que inicia o quadro inflamatório e os mecanismos associados a complicações vasculares em pacientes com DM2 (VARGHESE et al., 2018; MATSUURA et al., 2019). Além disso, é um evento inicial de aterogênese, que envolve o desequilíbrio na vasodilatação, pois aumenta a proliferação de células musculares e adesão plaquetária. As plaquetas ativadas recrutam leucócitos, que por sua vez, oxidam lípidos no endotélio vascular e promove complicações ateroscleróticas agudas e crônicas (KAUR et al., 2018).

A SM metabólica é caracterizada por ao menos três dos seguintes fatores: HAS (pressão arterial sistólica > 140 mmHg e pressão arterial diastólica >90 mmHg), hiperglicemia (glicemia de jejum > 100 mg/dl), hipertrigliceridemia (> 150mg/dl) e baixos níveis de HDL-colesterol (< 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl para mulheres) e aumento da circunferência abdominal (acima de 102 cm em homens e 88 cm em mulheres) (GRUNDY et al., 2016). A gordura visceral está intimamente associada com SM metabólica, mas, acredita-se que a obesidade forneça excesso de gordura para vários órgãos ou tecidos, especialmente músculos e fígado. A gordura ectópica nos músculos se relaciona a resistência insulínica e no fígado, o excesso de ácidos graxos é transformado em triglicerídeos que são secretados na circulação e agravam a aterosclerose (AMPUERO et al., 2018). A obesidade apresenta-se como importante fator de risco para aterosclerose, pois, o tecido adiposo concentra peptídeos bioativos (adipocinas) como interleucina 6, TNF alfa, angiotensinogênio e inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI 1). Esses por sua vez estão relacionados com resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica e eventos trombóticos, contribuindo dessa forma para um estado aterogênico. Dessa forma, os fatores que caracterizam a SM metabólica favorecem a formação das placas ateromatosas, que por sua vez favorecem o aumento de tecido conjuntivo e fibrose de maneira heterogênea no endotélio. As placas compostas por mais macrófagos e menos tecido conjuntivo tornam-se suscetíveis ao rompimento e favoráveis a ocorrência de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral (BABIC et al., 2019; GRUNDY et al., 2016; LEE, et al., 2017;).

Além dos fatores descritos acima, o perfil lipídico tem papel fundamental na fisiopatologia das doenças cardiovasculares e representa um fator de risco modificável. Vários estudos sugerem que níveis elevados de LDL-colesterol, das razões entre Triglicérides/ HDL-colesterol, Índice de Castelli I (Colesterol Total/ HDL-colesterol) e Índice de Castelli II (LDL-colesterol/HDL-colesterol) estejam associados a doenças cardiovasculares, com maior prevalência de placas carotídeas e aumento da espessura médio-intimal. Nesse sentido, a identificação de marcadores séricos relacionados à presença de alterações carotídeas determina uma grande vantagem na prevenção de aterosclerose e doenças cardiovasculares (LIU et al., 2019).

Em comparação aos parâmetros lipídicos isolados, os índices aterogênicos de Castelli I, Castelli II e razão triglicérides/HDL-c foram considerados melhores preditores de doenças cardiovasculares (CAI et al., 2017), evidenciando precocemente o risco cardiovascular (MATSUURA et al., 2019).

Além dos parâmetros bioquímicos e índices aterogênicos, o aumento da espessura médio-intimal carotídea é considerado um importante preditor subclínico de eventos cardiovasculares que promove

em conjunto com os índices aterogênicos uma triagem efetiva da aterosclerose em estágios iniciais (MAHAT et al., 2018). Dessa forma, a medida da espessura da camada médio-intimal carotídea tem sido apresentada como importante marcador para aterosclerose nesta e em outras artérias como coronárias e aorta (JANG et al., 2020; NEZU, et al., 2016; YANG et al., 2020). Um dos maiores benefícios em utilizar o ultrassom para detectar alterações na espessura médio-intimal carotídea consiste na possibilidade de evitar eventos cardiovasculares limitantes e de alta mortalidade como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (SUN et al., 2020; NAKANISHI et al., 2020). Frente ao exposto, o presente projeto tem por objetivo avaliar a correlação entre os parâmetros bioquímicos, antropométricos e índices aterogênicos com a espessura da camada média-intimal carotídea em pacientes atendidos em uma unidade de cardiologia.

DESENVOLVIMENTO

Será realizado um estudo primário, observacional e transversal onde serão avaliados dados obtidos de 500 prontuários de pacientes **(com o nome mantido em sigilo)** atendidos na unidade de cardiologia do Hospital Beneficente Unimar (HBU), de nível terciário, dos quais serão coletados e avaliados os parâmetros bioquímicos, antropométricos e laudo do exame de Doppler colorido das artérias carótidas.

Critérios de inclusão: Serão coletados os dados de prontuários obtidos no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2020, que tenham laudo de ultrassonografia das carótidas.

Critérios de exclusão: Serão excluídos prontuários de pacientes que foram submetidos a cateterismo. Parâmetros antropométricos: peso, altura, circunferência da cintura e circunferência de pescoço.

Parâmetros metabólicos: glicemia de jejum, Hemoglobina glicada (HbA1C), insulina de jejum, colesterol total, HDL-c (lipoproteína de densidade alta), LDL-c (lipoproteína de densidade baixa) e triglicerídeos.

Adicionalmente será coletada a pressão arterial e, através dos parâmetros antropométricos e bioquímicos serão calculados:

IMC: $\text{peso}/\text{altura}^2$;

Índice de Castelli (IC-I): $\text{Colesterol total}/\text{HDL-c}$;

Triglicérides/HDL-c;

HOMA IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance): $(\text{Glicemia} \times 0,0555) / \text{x insulina} / 22,5$ e

HOMA β (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance): $(20 \times \text{insulina}) / (\text{Glicemia} \times 0,0555) - 3,5$.

O médico responsável pelos pacientes designará uma funcionária que fará a tabulação dos dados para serem entregues de forma anônima ao pesquisador. Nesta tabulação não haverá qualquer informação de nome do paciente. Sendo assim, o pesquisador terá acesso apenas aos dados mas não terá qualquer informação sobre a identidade dos sujeitos da pesquisa, garantindo o anonimato dos mesmos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A correlação entre os dados será avaliada através do teste de Pearson, utilizando-se o software GraphPad Prism 5.0. A capacidade de detecção de alterações na camada média-intimal será avaliada a partir da curva ROC (receiver operator characteristic), utilizando-se o software MedCalc 19.4.0. O nível de significância adotado será de 5%.

REFERÊNCIAS

AMPUERO, J.; ALLER, R.; GALLEGU-DURÁN, R. et al. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* v.48, n.11-12, p. 1260-1270, 2018. doi:[10.1111/apt.15015](https://doi.org/10.1111/apt.15015)

- BULUT, A.; AVCI, B. Carotid intima-media thickness values are significantly higher in patients with preDiabetes compared to normal glucose metabolism. *Medicine (Baltimore)*. v.98, n.44, p.17805, 2019. doi:[10.1097/MD.00000000000017805](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017805)
- CAI, G.; SHI, G.; XUE, S. et al. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population. *Medicine (Baltimore)*. v.96, n.37, p.8058, 2017. doi:[10.1097/MD.00000000000008058](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008058)
- GRONEWOLD, J.; KROOP, R.; LEHMANN, N. et al. Cardiovascular Risk and Atherosclerosis Progression in Hypertensive Persons Treated to Blood Pressure Targets. *Hypertension*.v.74,n.6,p.1436-1447,2019. doi:[10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13827](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13827)
- GRUNDY, S.M. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. v. 26, n. 4, p.364-373, 2016. doi:[10.1016/j.tcm.2015.10.004](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004)
- GUO, Q.; ZHOU, S.; FENG, X. et al. The sensibility of the new blood lipid indicator--atherogenic index of plasma (AIP) in menopausal women with coronary artery disease. *Lipids Health Dis*. v.19,n.1, p.27,2020. doi:[10.1186/s12944-020-01208-8](https://doi.org/10.1186/s12944-020-01208-8)
- JANG, A.Y.; RYU, J.; OH, P.C. et al. Feasibility and Applicability of Wireless Handheld Ultrasound Measurement of Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Cardiac Symptoms. *Yonsei Med J*. v. 61, n.2, p. 129-136, 2020. doi:[10.3349/ymj.2020.61.2.129](https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.2.129)
- JORDAN, J.; KURSCHAT, C.; REUTER, H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. v.115, n.33-34, p. 557-568, 2018. doi:[10.3238/arztebl.2018.0557](https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557)
- KAUR, R.; KAUR, M.; SINGH, J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 Diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. v.17, n.1, p.121, 2018. doi:[10.1186/s12933-018-0763-3](https://doi.org/10.1186/s12933-018-0763-3)
- LIBBY, P.; BURING, J.E.; BADIMON, L. et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. v.5, n.1, p.1-18, 2019. doi: [10.1038/s41572-019-0106-z](https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z)
- LIU, Y.; ZHU, Y.; JIA, W. et al. Association between lipid profiles and presence of carotid plaque. *Sci Rep*. v.9, n.1, p.18011, 2019. doi:[10.1038/s41598-019-54285-w](https://doi.org/10.1038/s41598-019-54285-w)
- MAHAT, R.K.; SINGH, N.; RATHORE, V. et al. Relationship between Atherogenic Indices and Carotid Intima-Media Thickness in PreDiabetes: A Cross-Sectional Study from Central India. *Med Sci (Basel)*. v.6, n.3, p.55, 2018. doi:[10.3390/medsci6030055](https://doi.org/10.3390/medsci6030055)
- MALAKAR, A.K.; CHOUDHURY, D.; HALDER, B. et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. v.234, n.10, p.16812-16823, 2019. doi:[10.1002/jcp.28350](https://doi.org/10.1002/jcp.28350)
- MATSUURA, Y.; KANTER, J.E.; BORNFELDT, K.E. Highlighting Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. v.39, n.1, p.1-9, 2019. doi:[10.1161/ATVBAHA.118.311999](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311999)
- NAKANISHI, K.; DAIMON, M.; YOSHIDA, Y. et al. Carotid intima-media thickness and subclinical left heart dysfunction in the general population. *Atherosclerosis*. v.305, p. 42-49, 2020. doi:[10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.019](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.019)
- NEZU, T.; HOSOMI, N.; AOKI, S. et al. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. v. 23, n.1, p.18-31, 2016. doi:[10.5551/jat.31989](https://doi.org/10.5551/jat.31989)
- SUN, P.; LIU, L.; LIU, C. et al. Carotid Intima-Media Thickness and the Risk of First Stroke in Patients With Hypertension. *Stroke*. v. 51, n.2, p. 379-386, 2020. doi:[10.1161/STROKEAHA.119.026587](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026587)
- VARGHESE, J.F.; PATEL, R.; YADAV, U.C.S. Novel Insights in the Metabolic Syndrome-induced Oxidative Stress and Inflammation-mediated Atherosclerosis. *Curr Cardiol Rev*. v.14, n.1, p.4-14, 2018. doi:[10.2174/1573403X13666171009112250](https://doi.org/10.2174/1573403X13666171009112250)
- WANG, C.; LV, G.; ZANG, D. et al. Risk factors of carotid plaque and carotid common artery intima-media thickening in a high-stroke-risk population. *Brain Behav*. v.7, n.11, p. 847,2017. doi:[10.1002/brb3.847](https://doi.org/10.1002/brb3.847)

YEH, W.C.; TSAO, Y.C.; LI, W.C. et al. Elevated triglyceride-to-HDL cholesterol ratio is an indicator for insulin resistance in middle-aged and elderly Taiwanese population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* v.18, n.1, p.176. 2019. doi:[10.1186/s12944-019-1123-3](https://doi.org/10.1186/s12944-019-1123-3)

BIOENGENHARIA TECIDUAL COM O USO DO BIOCOMPLEXO HIDROXIAPATITA – FOSFATO TRICÁLCICO E BIOPOLÍMERO DE FIBRINA ASSOCIADO AOS EFEITOS DA FOTOBIOMODULAÇÃO E DA CURCUMA LONGA NO PROCESSO DE REGENERAÇÃO ÓSSEA.

TISSUE BIOENGINEERING USING THE HYDROXYAPATITE BIOCOMPLEX – TRICALCUM PHOSPHATE AND FIBRIN BIOPOLYMER ASSOCIATED WITH THE EFFECTS OF PHOTOBIOMODULATION AND *Curcuma longa* IN THE PROCESS OF BONE REGENERATION

XAVIER, Lorrana de Sousa*; GUIGUER, Elen Landgraf **; BUCHAIM, Daniela Vieira***

RESUMO

A Bioengenharia atualmente, desenvolve pesquisas investigando diversos métodos de tratamentos disponíveis envolvidos no processo de regeneração óssea, associados a terapias alternativas. Assim, o uso dos biomateriais ganhou espaço como alternativa para preencher os defeitos ósseos críticos a fim de suprir baixos valores ósseos produzidos dentro da engenharia tecidual, e estes, potencializada por terapias coadjuvantes como a fotobiomodulação a laser e o biopolímero de fibrina associados ao uso da *Curcuma longa*. O objetivo desse trabalho será a avaliar os efeitos da terapia por fotobiomodulação e da *Curcuma longa* no processo de reparo ósseo de defeitos críticos preenchidos pelo biocomplexo QualyBone BCP (Hidroxiapatita Fosfato Tricalcico, Qualylive, Amadora, Portugal) associado ao biopolímero de fibrina (CEVAP) como scaffold. Serão utilizados 40 ratos que serão separados aleatoriamente em 8 grupos (n=5): Grupo Biopolímero (GB): solução salina; Grupo Biopolímero Laser (GBL): biopolímero + solução salina + laser; Grupo Biopolímero Biomaterial (GBB): biopolímero + biomaterial + solução salina; Grupo Biopolímero Biomaterial Laser (GBBL): biopolímero + biomaterial + solução salina + laser; Grupo Biopolímero Curcuma (GBC): Curcuma longa; Grupo Biopolímero Curcuma Laser (GBCL): biopolímero + Curcuma longa + laser; Grupo Biopolímero Biomaterial Curcuma (GBBC): biopolímero + biomaterial + Curcuma longa e Grupo Biopolímero Biomaterial Curcuma Laser (GBBCL) biopolímero + biomaterial Curcuma longa + laser. Os ratos serão submetidos a uma osteotomia circular de 5mm de diâmetro no centro dos ossos parietais e os defeitos preenchidos de acordo com os grupos descritos. Os grupos GBC, GBCL, GBBC e GBBCL receberão diariamente *Curcuma longa* via gavagem. A administração terá início antes da cirurgia e será mantida até o período da eutanásia. Após os procedimentos cirúrgicos, os animais dos grupos GBL, GBBL, GBCL e GBBCL serão submetidos ao tratamento com Therapy XT DMC®, em modo contínuo, espectro infravermelho, com meio ativo GaAlAs (Arseneto de Gálio Alumínio com aplicação em 4 pontos da superfície no pós-operatório imediato e 3 vezes na semana até o período correspondente de eutanásia. Os animais de cada grupo serão eutanasiados 42 dias de pós-operatório e as peças ósseas coletadas serão preparadas para estudo histomorfológico e análise qualitativa das imagens microtomográfica bidimensionais.

Palavras-chaves: Adesivo tecidual de Fibrina. *Curcuma longa*. Terapia com Luz de Baixa Intensidade.

*Discente do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília.

**Docente Permanente do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília e Coorientadora.

***Docente Permanente do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília e Orientadora. e-mail: danibuchaim@alumni.usp.br

ABSTRACT

Bioengineering currently develops research investigating several available treatment methods involved in the bone regeneration process, associated with alternative therapies. Thus, the use of biomaterials gained ground as an alternative to fill critical bone defects in order to supply low bone values produced within tissue engineering, and these, enhanced by adjuvant therapies such as laser photobiomodulation and fibrin biopolymer associated with the use of Long turmeric. The objective of this work will be to evaluate the effects of photobiomodulation therapy and *Curcuma longa* on the bone repair process of critical defects filled by the QalyBone BCP biocomplex (Hydroxyapatite Phosphate Tricalcico, Qalylive, Amadora, Portugal) associated with fibrin biopolymer (CEVAP) as scaffolding. Forty rats will be used, which will be randomly divided into 8 groups (n=5): Biopolymer Group (GB): saline solution; Biopolymer Laser Group (GBL): biopolymer + saline + laser; Biopolymer Biomaterial Group (GBB): biopolymer + biomaterial + saline solution; Biopolymer Biomaterial Laser Group (GBBL): biopolymer + biomaterial + saline solution + laser; Turmeric Biopolymer Group (GBC): Turmeric long; Curcuma Laser Biopolymer Group (GBCL): biopolymer + Curcuma longa + laser; *Curcuma longa* Biopolymer Biopolymer Group (GBBC): *Curcuma longa* biopolymer + biomaterial + Curcuma longa and *Curcuma longa* Biopolymer Group Biomaterial Curcuma Laser (GBBCL) biopolymer + *Curcuma longa* biomaterial + laser. The rats will be submitted to a circular osteotomy of 5mm in diameter in the center of the parietal bones and the defects filled according to the groups described. The GBC, GBCL, GBBC and GBBCL groups will receive daily *Curcuma longa* via gavage. Administration will start before surgery and will be continued until the period of euthanasia. After the surgical procedures, the animals of the GBL, GBBL, GBCL and GBBCL groups will be treated with Therapy XT DMC®, in continuous mode, infrared spectrum, with active medium GaAlAs (Galium Aluminum Arsenide with application in 4 points of the surface on the immediate postoperative period and 3 times a week until the corresponding period of euthanasia. The animals of each group will be euthanized 42 days after surgery and the collected bone pieces will be prepared for histomorphological study and qualitative analysis of the bidimensional microtomographic images.

Keywords: Fibrin tissue adhesive. Long turmeric. Low Intensity Light Therapy.

1. INTRODUÇÃO

A Bioengenharia atualmente, desenvolve pesquisas investigando diversos métodos de tratamentos disponíveis envolvidos no processo de regeneração óssea, associados a terapias alternativas, que buscam a redução do tempo de uma recuperação tecidual eficaz (DE MORAES et al., 2019). Porém, a efetividade torna-se limitada diante de defeitos ósseos críticos, sendo os efeitos colaterais negativos nesse processo.

Nesse cenário, o enxerto ósseo autógeno é considerado o padrão-ouro, porém, a terapia com os enxertos autógenos exibe, por outro lado, alguns pontos negativos como complicações pós-operatórias por se tratar de duas áreas operadas e aumento de tempo cirúrgico. Assim, o uso dos biomateriais ganhou espaço como alternativa para preencher os defeitos ósseos críticos a fim de suprir baixos valores ósseos produzidos dentro da engenharia tecidual. (IATECOLA, A. et al 2013; DE AZEVEDO E SOUSA MUNHOZ, M. et al, 2020).

O biomaterial QalyBone BCP (Hidroxiapatita Fosfato Tricalcico, Qalylive, Amadora, Portugal) é uma cerâmica sintética, contendo 75% de hidroxiapatita e 25% fosfato tricálcico (B-TCP), apresenta uma macroporosidade facilitando a proliferação de células ósseas e vascularização nos espaços vazios, induzindo a regeneração e o crescimento ósseo, estimulando a proliferação e diferenciação dos osteoblastos. É importante evidenciar também que não existe risco imunológico e de infecções, é um material radiopaco e de fácil manipulação clínica, fato que permite a redução do tempo de cirurgia, além de apresentar resistência mecânica.

No campo da engenharia tecidual é necessária a utilização de um arcabouço biológico, mantendo os mecanismos funcionais para a regeneração dos tecidos, e entre essas terapias coadjuvantes, os selantes de fibrina são utilizados em diferentes campos cirúrgicos como agentes hemostáticos e indutores de processo de cicatrização (YAMADA et al., 2003).

O selante de fibrina derivado do veneno de serpente foi desenvolvido no Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos (CEVAP/UNESP, Botucatu, SP, Brasil). Apresenta fácil acesso e custo de produção baixo, visto que a tecnologia é totalmente nacional, além de não produzir reações adversas por não conter sangue humano, sendo muito utilizado como coadjuvante em inúmeros cenários clínicos (RAHAL et al., 2004; BARROS et al., 2009; IATECOLA et al., 2013., BUCHAIM et al., 2019). Devido suas diversas propriedades e indicações de uso, recentemente, passou a ser denominado biopolímero de fibrina.

Ainda nesse contexto, alternativas têm sido desenvolvidas e investigadas com o objetivo de minimizar o tempo de consolidação óssea e de diminuir a chance de possíveis complicações. Dentre elas, a terapia por fotobiomodulação ganhou destaque pelos seus efeitos satisfatórios no metabolismo e no reparo ósseo, devido a seu grande potencial osteogênico (BAYAT et al., 2018). O uso da *Curcuma longa*, também conhecida como açafrão, tem também mostrado eficácia terapêutica em doenças gastrointestinais, diabetes mellitus, desordens neurológicas, cardiovasculares e alguns tipos de câncer, em virtude de seus efeitos anti-inflamatório e antioxidante. Sendo assim, pode ser utilizada como terapia complementar no tratamento de regeneração óssea.

Diante das informações descritas o objetivo deste trabalho será avaliar os efeitos da terapia por fotobiomodulação e da *Curcuma longa* no processo de reparo ósseo de defeitos críticos preenchidos pelo biocomplexo QalyBone BCP (Hidroxiapatita Fosfato Tricalcico, Qalylive, Amadora, Portugal) associado ao biopolímero de fibrina (CEVAP) como scaffold. O desenvolvimento deste trabalho justifica-se pela necessidade de estabelecer um protocolo experimental adequado no processo de regeneração óssea, associado a terapias complementares, e que seja incorporado como avanço científico-clínico dentro da medicina translacional.

2.DESENVOLVIMENTO

Serão utilizados 40 ratos machos (*Rattus norvegicus*) da linhagem Wistar, adultos (90 dias de idade), pesando aproximadamente 250 gramas, que serão adquiridos pela empresa ANILAB – Animais de Laboratório Criação e Comércio Ltda – EPP. O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Animais (CEUA) e aprovado (parecer 057/2021).

Os animais serão separados aleatoriamente em 8 grupos (n=5): Grupo Biopolímero (GB): solução salina; Grupo Biopolímero Laser (GBL): biopolímero + solução salina + laser; Grupo Biopolímero Biomaterial (GBB): biopolímero + biomaterial + solução salina; Grupo Biopolímero Biomaterial Laser (GBBL): biopolímero + biomaterial + solução salina + laser; Grupo Biopolímero Curcuma (GBC): Curcuma longa; Grupo Biopolímero Curcuma Laser (GBCL): biopolímero + *Curcuma longa* + laser; Grupo Biopolímero Biomaterial Curcuma (GBBC): biopolímero + biomaterial + Curcuma longa e Grupo Biopolímero Biomaterial Curcuma Laser (GBBCL): biopolímero + biomaterial *Curcuma longa* + laser.

Para a cirurgia experimental, os ratos serão submetidos à anestesia geral com injeção intramuscular de cloridrato de tiletamina e cloridrato de zolazepam (10 mg/kg - Telazol®; Fort Dodge Laboratories, USA). Os procedimentos serão acompanhados por um profissional da área de Medicina Veterinária. Em seguida, será realizada a tricotomia, com auxílio de aparador de pêlos (Philips® Multigroom QG3250, SP, Brasil) na região do osso frontal - parietal, compreendida entre os pavilhões auriculares externos e os animais pesados em balança (MicroNal® Equipamentos de Precisão, SP, Brasil). Cada animal será identificado com furos nos pavilhões auriculares externos com auxílio de alicate perfurador Ainsworth® (Golgran, SP, Brasil). A antisepsia da região tricotomizada, incluindo

a pelagem em torno dessa área, será realizada com solução tópica de Polivinil Pirrolidona Iodo PVPI (Povidine® Antisséptico, Vic Pharma Ind e Comércio Ltda, SP, Brasil) a 10%. O procedimento cirúrgico ocorrerá de forma independente, sobre uma bancada coberta, em mesa de madeira revestida de cortiça com troca de material para cada indivíduo.

Será realizado uma osteotomia circular de 5,0 mm de diâmetro no centro dos ossos parietais com o auxílio da broca trefina (Neodent®, PR, Brasil) adaptada ao contra-ângulo 500 Kavo® elétrico (KaVo® Dental Excellence, SC, Brasil) acoplado em um micromotor elétrico (Kavo® Dental Excellence, SC, Brasil), em baixa velocidade (1500 rpm), sob constante e abundante irrigação salina estéril (solução fisiológica 0,9%) para evitar a necrose óssea por ação térmica. Em todos os animais dos Grupos GB, GBL, GBC e GBCL os defeitos serão preenchidos com o biopolímero de fibrina. Já os grupos GBB, GBL, GBBC e GBBC terão os defeitos preenchidos pelo biocomplexo Hidroxiapatita Fosfato Tricalcico (Qualylive, Amadora, Portugal) associado ao biopolímero de fibrina (CEVAP). O biomaterial será pesado em balança analítica (MicroNal® Equipamentos de Precisão, SP, Brasil) para se obter um peso de aproximadamente 0,03 mg e inserido no local do defeito sem exercer pressão sobre o cérebro.

Os tecidos da área cirúrgica serão reposicionados, cuidando para que o periósteo recubra as cavidades, e em seguida se realizará a sutura do tegumento (pontos simples) com fio de seda 4-0 (Ethicon, Johnson e Johnson Company, SP, Brasil). A região será limpa cuidadosamente com gaze umedecida em antisséptico tópico, Clorexidina 2% (Riohex® Farmacêutica Rioquímica Ltda, Brasil). Os grupos GBC, GBCL, GBBC e GBBCCL receberão diariamente Curcuma longa via gavagem. A administração terá início antes da cirurgia e será mantida até o período da eutanásia. Será utilizada nos 4 primeiros dias uma dose de 100mg/Kg e na sequência uma dose de 200mg/Kg. Imediatamente após os procedimentos cirúrgicos os animais receberão antibiótico em dose única Flotril® 2,5% (Schering-Plough, Rio de Janeiro, Brasil), na dose de 0,2 ml/kg e analgésico Dipirona Analges V® (Agener União, São Paulo, Brasil) na dose de 0,06 ml/kg, em aplicações intramusculares.

Após os procedimentos cirúrgicos, os animais dos grupos GBL, GBL, GBCL e GBBCCL serão submetidos ao tratamento com Therapy XT DMC®, em modo contínuo, espectro infravermelho, com meio ativo GaAlAs (Arseneto de Gálio Alumínio com aplicação em 4 pontos da superfície no pós-operatório imediato e 3 vezes na semana até o período correspondente de eutanásia. Os animais de cada grupo serão eutanasiados 42 dias de pós-operatório e as peças ósseas coletadas serão preparadas para estudo histomorfológico e análise qualitativa das imagens microtomográfica bidimensionais.

3.RESULTADOS E CONCLUSÃO

Após a análise qualitativa e histomorfológica espera-se efeitos positivos da terapia por fotobiomodulação e da *Curcuma longa* no processo de reparo ósseo de defeitos críticos associado a utilização do biomaterial e ao biopolímero de fibrina.

4.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARROS, L. C. et al. A new fibrin sealant from crotalus durissus terrificus venom: Applications in medicine. Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews, v. 12, n. 8, p. 553–571, 2009.
- BAYAT, M. et al. Comparison of effects of LLLT and LIPUS on fracture healing in animal models and patients : A systematic review. v. 132, 2018.
- BUCHAIM, D. et al. Unique hetetologous fibrin biopolymer with hemostatic, adhesive, sealant, scaffold and drug delivery properties – a systematic review. J. Venom. Anim. Toxins incl Trop. Dis., v. 26, n. June 2019, p. 1–15, 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-91992019000100207&lng=en&nrm=iso&tlng=en#B17>.

DE AZEVEDO E SOUSA MUNHOZ, M. et al. Elastin-derived scaffolding associated or not with bone morphogenetic protein (BMP) or hydroxyapatite (HA) in the repair process of metaphyseal bone defects. PLoS ONE, v. 15, n. 4, p. 1–21, 2020.

DE MORAES, R. et al. Suitability of the use of an elastin matrix combined with bone morphogenetic protein for the repair of cranial defects. American journal of translational research, v. 11, n. 8, p. 5261–5271, 2019.

IATECOLA, A. et al. Use of a new fibrin sealant and laser irradiation in the repair of skull defects in rats. Brazilian Dental Journal, v. 24, n. 5, p. 456–461, 2013.

RAHAL, S. C. et al. Effect of fibrin glue derived from snake venom on the viability of autogenous split-thickness skin graft. Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases, v. 10, n. 2, p. 161–172, 2004.

YAMADA, Y. et al. Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue with a biodegradable scaffold. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, v. 31, n. 1, p. 27–33, 2003.

RELAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA

LIST OF INFLAMMATORY MARKERS AND DIAGNOSTIC CRITERIA FOR METABOLIC SYNDROME IN POST-MENOPAUSE WOMEN

AUTOR

Renata Vargas Sinatora

Aluna do programa de Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília/UNIMAR. **rv_renatavargas@yahoo.com.br**

CO-AUTOR

Eduardo Federighi Baisi Chagas

Docente do programa de Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, do Centro Interdisciplinar em Diabetes (CID) e dos cursos de Medicina e Biomedicina da Universidade de Marília/UNIMAR. **efbchagas@unimar.br**

ORIENTADOR

Sandra Maria Barbalho

Docente do programa de Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação e dos cursos de Medicina e Biomedicina da Universidade de Marília/UNIMAR. **smbarbalho@gmail.com**

RESUMO

A síndrome metabólica (SM) é uma condição metabólica multifatorial atualmente considerada um dos principais problemas de saúde pública no mundo. O diagnóstico de SM inclui normalmente três de cinco fatores de risco: hiperglicemia, circunferência abdominal elevada, triglicerídeos aumentados, níveis séricos de HDL-c diminuídos e hipertensão. Vários estudos mostraram que mulheres na pós-menopausa são mais vulneráveis a apresentar SM. O aumento da deposição de gordura visceral no período pós-menopausa aumenta a produção de citocinas inflamatórias gerando um estado inflamatório de baixo grau, e aumento na liberação do Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) e Interleucina-6 (IL-6) e diminuição nos níveis de IL-10. O objetivo deste estudo será investigar a relação de biomarcadores inflamatórios e SM em mulheres na pós-menopausa considerando diferentes critérios diagnósticos: composição corporal, morbidades, tempo sem menstruação, uso de medicamentos e valores séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α).

Palavras-Chaves: menopausa. Síndrome Metabólica. Inflamação

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MetS) is a multifactorial metabolic condition currently considered one of the main public health problems. The diagnostic of MetS includes three of the five following risk factors: hyperglycemia, elevated waist circumference, triglycerides, LDL-c, reduced HDL-c, and hypertension. Several studies have found that postmenopausal women are more vulnerable to present MetS. The increased deposition of visceral fat in post-menopause period increases the production of inflammatory cytokines generating a low-grade inflammatory state, and the release of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), and Interleukin-6 (IL-6) and, decrease in IL-10. The aim of this study will be to investigate the relationship of inflammatory biomarkers and MS in postmenopausal women considering different diagnostic criteria: body composition, morbidities, time without menstruation,

use of medications and serum values of interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α).

Key-words: menopause. Metabolic Syndrome. Inflammation

1. INTRODUÇÃO

As taxas de incidência de SM aumentam significativamente com a idade; principalmente em pessoas com mais de 50 anos (40-45%). Além disso, modificações na homeostase das citocinas insulínótropas e antiinflamatórias devido ao aumento da deposição de gordura visceral podem resultar em resistência à insulina, que é um dos componentes da definição de SM. Além disso, vários estudos apontam que mulheres na pós-menopausa são mais vulneráveis a apresentar (HAUNER e HAUNER, 2014; TABATABAEI-MALAZY et al., 2018; BUONO et al., 2020; DONG et al., 2021).

O aumento da deposição de gordura visceral aumenta a produção de citocinas inflamatórias gerando um estado inflamatório de baixo grau, e a liberação do Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), e Interleucina-6 (IL-6), além da diminuição da IL- 10, considerado anti-inflamatório. A disfunção ovariana em mulheres na pós-menopausa pode contribuir para o aumento das citocinas pró-inflamatórias. Algumas citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , parecem agravar a hipertensão, que, associada à hiperglicemia, obesidade visceral e dislipidemia, configuram o cenário de SM (PERRY et al., 2008; ARSENAULT et al., 2009; ALMEIDA et al., 2020; NIMROUZI et al., 2020; OROSTICA et al., 2020) .

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi investigar a relação entre biomarcadores inflamatórios e SM em mulheres na pós-menopausa considerando diferentes critérios diagnósticos. Além disso, também pretendemos analisar o desempenho dos pontos de corte para IL-10, IL6 e TNF- α no diagnóstico da SM.

2. DESENVOLVIMENTO

Foi realizado um estudo observacional transversal baseado nas recomendações STROBE (MOHER et al., 2012). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Marília (protocolo número 364/2011), pelo Comitê Municipal de Avaliação e Pesquisa (COMAP) (processo número 476/11-SS).

Foram coletados dados referentes aos critérios de diagnóstico para SM, composição corporal, comorbidades, tempo sem menstruação, uso de medicamentos e valores séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), além de variáveis bioquímicas e antropométricas.

O estudo foi realizado em Unidade de Saúde da Família da cidade de Marília - São Paulo e após avaliação inicial, somente 70 atenderam aos critérios de inclusão (a) ausência de menstruação por pelo menos cinco anos; b) diagnóstico de obesidade; c) não estar em terapia de reposição hormonal.

Para o diagnóstico de SM foram utilizados os critérios da NCEP-ATP-III (2001); IDF (2005) e o critérios Harmonizado (ALBERTI et al., 2009; SUBRAMANI et al., 2019) para comparação das prevalências de SM e para comparação dos valores de IL-6-, IL-10 e TNF- α .

Foram utilizados os seguintes métodos para a análise dos dados: média e desvio padrão (DP) ou intervalo de confiança de 95% (IC95%), teste de Kolmogorov-Smirnov, teste de Levene, Qui-quadrado, Anova, Kruskal-Wallis e curva ROC). A significância estabelecida foi de 5% (p -valor $\leq 0,05$) e as análises foram realizados no software SPSS, versão 24.0 para Windows

RESULTADOS PARCIAIS

A tabela 1 apresenta os dados descritivos de idade, tempo sem menstruação (TSM), composição corporal, pressão arterial, glicemia, perfil lipídico e marcadores inflamatórios que caracterizam a amostra. Em relação as morbidades a de maior prevalência foi a dislipidemia.

Tabela 1: Estatística descritiva das variáveis que caracterizam a amostra (n=70).

Variáveis	Média	DP
Idade (anos)	60,54	6,74
TSM (meses)	160,94	100,18
IMC (kg/m ²)	31,78	5,21
CC (cm)	95,69	12,29
Massa magra (kg)	35,22	5,51
Gordura (%)	54,88	3,18
PAS	128,66	13,15
PAD	81,94	8,95
Glicemia (mg/dL)	95,97	18,39
Colesterol total (mg/dL)	209,84	32,96
Triglicerídeos (mg/dL)	147,27	64,32
HDL-c (mg/dL)	53,57	11,82
LDL-c (mg/dL)	129,04	30,31
VLDL-c (mg/dL)	29,46	12,86
nHDL-c (mg/dL)	156,27	33,34
IL-6 (pg/mL)	3,95	2,72
TNF-alfa (pg/mL)	9,03	4,65
IL-10 (pg/mL)	12,30	4,44
Razão IL10-IL6 (pg/mL)	4,20	2,54
Razão IL10-TNF (pg/mL)	2,22	2,19
	N	%
Dislipidemia	46	65,7
Hipertensão	43	61,4
Diabetes Mellitus	12	17,1
Osteoporose	9	12,9
Artrite	13	18,6
Artrose	21	30,0

Nota: desvio-padrão (DP); frequência absoluta (N); frequência relativa

A tabela 2 apresenta as prevalências dos critérios diagnósticos para SM e do diagnóstico da SM pelo método. O método da NCEP-III apresentou maior prevalência de circunferência de cintura aumentada em relação aos métodos Harmonizado e IDF. Embora os métodos Harmonizado e da IDF tenham apresentado maior prevalência de SM em relação ao método diagnóstico da NCEP-III, a análises dos intervalos de confiança de 95% indicam que não há diferença estatisticamente significativa entre os métodos.

Tabela 2: Distribuição de frequência (%) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da presença dos critérios diagnósticos e da Síndrome Metabólica (SM) por método.

	Harmonizado				IDF				NCEP-III		
	%	IC 95%			%	IC 95%			%	IC 95%	
		LI	LS			LI	LS			LI	LS
CC	94,2 ^a	86,2	97,8		94,2 ^a	86,2	97,8		67,1 ^b	55,5	77,0
PA (mmHg)	22,9	14,6	34,0		22,9	14,6	34,0		22,9	14,6	34,0
GL (mg/dL)	25,7	16,9	37,0		25,7	16,9	37,0		18,6	11,2	29,2

TG (mg/dL)	37,1	26,8	48,9		37,1	26,8	48,9		37,1	26,8	48,9
HDL (mg/dL)	44,3	33,2	55,9		44,3	33,2	55,9		44,3	33,2	55,9
SM	38,6	28,0	50,3		37,1	26,8	48,9		25,7	16,9	37,0

Nota: Letras diferentes sobrescritas indicam diferença significativa na prevalência entre os métodos baseado na análise do IC95%. Limite inferior (LI); Limite superior (LS).

3. DISCUSSÃO

De acordo com a atualização da American Heart Association / National Heart, Lung, Blood Institute do ATP III MS [35] e da IDF [4], o objetivo principal para diagnosticar a presença de MS é identificar indivíduos com alto risco a longo prazo de desenvolver CVD e DM2. Com base no diagnóstico é possível realizar terapias adequadas para reduzir esses fatores de risco [36]. Devido ao aumento da expectativa de vida, identificar a presença de SM em mulheres na pós-menopausa pode garantir uma melhor qualidade de vida e menor risco de complicações cardiovasculares.

4. CONCLUSÃO

Embora não tenham sido observadas diferenças significativas na prevalência de SM entre os critérios, o critério do NCEP tende a ter menor prevalência devido ao maior ponto de corte adotado para a circunferência da cintura.

REFERÊNCIA

- ALMEIDA, C. D. G. et al. The fatty acid profile of adipose tissue as a predictor of the ponderal and inflammatory response in adult women six years after bariatric surgery. **Lipids Health Dis**, v. 19, n. 1, p. 45, Mar 16 2020. ISSN 1476-511x.
- BUONO, G. et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. **Breast Cancer Res Treat**, v. 182, n. 2, p. 401-409, Jul 2020. ISSN 0167-6806 (Print) 0167-6806.
- CHAGAS, E. F. B. et al. Effect of Moderate-Intensity Exercise on Inflammatory Markers Among Postmenopausal Women. **J Phys Act Health**, v. 14, n. 6, p. 479-485, Jun 2017. ISSN 1543-3080.
- CHEN, L. R.; CHEN, K. H. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 6, Mar 22 2021. ISSN 1422-0067.
- DE OLIVEIRA DOS SANTOS, A. R. et al. Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 5, Mar 5 2021. ISSN 1422-0067.
- DONG, S. et al. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis. **Front Oncol**, v. 11, p. 629666, 2021. ISSN 2234-943X (Print) 2234-943x.
- ESPÍRITO SANTO, H.; DANIEL, F. J. P. J. O. B.; RESEARCH, S. Calcular e apresentar tamanhos do efeito em trabalhos científicos (2): Guia para reportar a força das relações [Calculating and reporting effect sizes on scientific papers (2): Guide to report the strength of relationships]. v. 3, n. 1, p. 53-64, 2017.
- GIANOS, E. et al. Managing cardiometabolic risk factors across a woman's lifespan: A lipidologist's perspective. **J Clin Lipidol**, Mar 24 2021. ISSN 1933-2874 (Print) 1876-4789.
- HAUNER, D.; HAUNER, H. Metabolic syndrome and breast cancer: is there a link? **Breast Care (Basel)**, v. 9, n. 4, p. 277-81, Apr 2014. ISSN 1661-3791 (Print) 1661-3791.
- HUAN, L. et al. Meta-analysis: Early Age at Natural Menopause and Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality. **Biomed Res Int**, v. 2021, p. 6636856, 2021. ISSN 2314-6133 (Print).
- MEHTA, J.; KLING, J. M.; MANSON, J. E. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 12, p. 564781, 2021. ISSN 1664-2392 (Print) 1664-2392.
- NIMROUZI, M. et al. Thyme oxymel by improving of inflammation, oxidative stress, dyslipidemia and homeostasis of some trace elements ameliorates obesity induced by high-fructose/fat diet in male rat. **Biomed Pharmacother**, v. 126, p. 110079, Mar 19 2020. ISSN 0753-3322.
- NING, J. et al. Association between ambient particulate matter exposure and metabolic syndrome risk: A systematic review and meta-analysis. **Sci Total Environ**, v. 782, p. 146855, Apr 1 2021. ISSN 0048-9697.

OROSTICA, L. et al. Pro-Inflammatory Markers Negatively Regulate IRS1 in Endometrial Cells and Endometrium from Women with Obesity and PCOS. **Reprod Sci**, v. 27, n. 1, p. 290-300, Jan 2020. ISSN 1933-7191.

RODRIGUEZ-SAN NICOLAS, A. et al. [Relationship between central obesity and oxidative stress in premenopausal versus postmenopausal women]. **Nutr Hosp**, Feb 14 2020. ISSN 0212-1611.

TOFANO, R. J. et al. Association of Metabolic Syndrome and Hyperferritinemia in Patients at Cardiovascular Risk. v. 13, p. 3239, 2020.

VARGHESE, M. et al. Female adipose tissue has improved adaptability and metabolic health compared to males in aged obesity. **Aging (Albany NY)**, v. 12, n. 2, p. 1725-1746, Jan 26 2020. ISSN 1945-4589.

NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: PROJETO

LEVEL OF PHYSICAL ACTIVITY AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: PROJECT

LUCIANO JUNQUEIRA MELLEM*

Universidade de Marília, Mestrado Acadêmico em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação/ Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID). junqmellem@yahoo.com.br

FERNANDO OTÁVIO PIRES MATTERA**

Universidade de Marília, Mestrado Acadêmico em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação/ Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID). fernando_mattera@hotmail.com

GABRIEL LEDIS DE DEUS**

Universidade de Marília, Graduação em Educação Física/ Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID). ledisgabriel@gmail.com

JESSELINA FRANCISCO DOS SANTOS HABER**

Universidade de Marília, Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID). haber.jesselina@gmail.com

SANDRA MARIA BARBALHO**

Universidade de Marília, Mestrado Acadêmico em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação/ Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID). smbarbalho@gmail.com

EDUARDO FEDERIGHI BAISI CHAGAS***

Universidade de Marília, Mestrado Acadêmico em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação/ Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID). efbchagas@unimar.br

RESUMO

Dados do Sistema Único de Saúde (SUS) estima-se que a prevalência de diabetes *mellitus* gestacional DMG seja de aproximadamente 18% no Brasil. O DMG é considerado um dos principais fatores de risco para diabetes mellitus tipo 2 na mulher. No feto o DMG aumenta o risco de obesidade, síndrome metabólica e diabetes na vida futura. Entre os fatores de risco para o DMG, o sedentarismo representa um fator de risco modificável importante. Porém o efeito da atividade física anterior ou durante a gestação como fator de proteção para o DMG, ainda necessita de maiores investigações, principalmente em relação a atividade física não planejada. Deste modo, o objetivo do estudo é analisar a relação entre o nível de atividade física (NAF) anterior a gravidez e a prevalência de DGM em mulheres atendidas em consulta pré-natal até a 20 semanas, como também analisar a influência do nível de atividade física sobre a variabilidade glicêmica em mulheres com diagnóstico de DMG confirmado. O NAF anterior e durante a gravidez será obtido por meio do questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) versão curta. O diagnóstico de DMG e diabetes *mellitus* (DM) na gestação serão realizados por meio dos valores de glicemia de jejum. A variabilidade glicêmica será avaliada nas pacientes com diagnóstico de DMG pelos valores de hemoglobina glicada (HbA1C) e monitoramento da glicemia capilar por sete dias com quatro medidas por dia para o cálculo de desvio-padrão e coeficiente de variação da glicemia. A hipótese do estudo é de que um maior NAF anterior a gravidez represente um fator de proteção para o DMG e diabetes *mellitus* (DM) na gestação, como também um maior NAF em gestantes com DMG contribua com uma menor variabilidade glicêmica. **Palavras-chave:** Diabetes; Gestação; Atividade física; Mulher; Glicemia.

ABSTRACT

Data from the Unified Health System (SUS), it is estimated that the prevalence of gestational diabetes mellitus GDM is approximately 18% in Brazil. GDM is considered one of the main risk factors for type 2 diabetes mellitus in women. In the fetus, GDM increases the risk of obesity, metabolic

syndrome and diabetes in later life. Among the risk factors for GDM, sedentary lifestyle represents an important modifiable risk factor. However, the effect of physical activity before or during pregnancy as a protective factor for GDM still needs further investigation, especially in relation to unplanned physical activity. Thus, the objective of the study is to analyze the relationship between the level of physical activity (PAL) prior to pregnancy and the prevalence of DGM in women attended in prenatal care up to 20 weeks, as well as to analyze the influence of the level of activity analysis of glycemic variability in women with a confirmed diagnosis of GDM. The PAL before and during pregnancy will be obtained through the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) short version. The diagnosis of GDM and diabetes mellitus (DM) during pregnancy will be performed using fasting blood glucose values. Glycemic variability will be evaluated in patients diagnosed with GDM by glycated hemoglobin (HbA1C) values and capillary blood glucose monitoring for seven days with four measurements per day to calculate standard deviation and glycemic coefficient of variation. The study hypothesis is that a higher PAL prior to pregnancy represents a protective factor for GDM and diabetes mellitus (DM) in pregnancy, as well as a higher PAL in pregnant women with GDM contributes to lower glycemic variability.

Keywords: Diabetes; Gestation; Physical activity; Woman; Blood glucose.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como qualquer nível de intolerância a carboidratos, resultando em hiperglicemia de gravidade variável, com início ou diagnóstico durante a gestação. Sua fisiopatologia é explicada pela elevação de hormônios contrarreguladores da insulina, pelo estresse fisiológico imposto pela gravidez e a fatores predeterminantes (genéticos ou ambientais) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA), 2021). Embora o haja discussões sobre os critérios diagnósticos a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), recomenda o rastreamento em todas as gestantes(SBD, 2021).

Em revisão de estudos observacionais foi observado que os principais fatores de risco para o DMG são o IMC aumentado (sobrepeso e obesidade) e o hipotireoidismo (GIANNAKOU et al., 2019). Mas, outros fatores de risco antes e durante a gestação como a idade materna avançada, história familiar de diabetes, DMG anterior, ter tido um bebê macrossômico, raça/ etnia não caucasiana, excesso de peso ou obesidade e tabagismo podem ser considerados, embora não demonstrem consistência. Porém, fatores de risco modificáveis como a dieta e estilo de vida tem demonstrado ser fatores de proteção para o DMG e com significativo impacto terapêutico (ZHANG; RAWAL; CHONG, 2016).

O DMG é considerado um dos principais fatores de risco para diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) na mulher. Além disto, aumenta o risco de as crianças desenvolverem obesidade, síndrome metabólica e diabetes na vida futura. A prevalência de hiperglicemia durante a gravidez pode variar entre 1 a 37,7%, dependendo dos critérios diagnósticos e da população estudada. No Brasil as estimativas populacionais de hiperglicemia na gestação são conflitantes, porém estima-se que a prevalência de DMG no Sistema Único de Saúde (SUS) seja de aproximadamente 18% (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

O tratamento adequado do DMG está diretamente relacionado ao diagnóstico adequado e precoce, com início imediato da terapêutica e, rígido controle glicêmico. Assim é necessário o auto monitoramento da glicemia capilar no mínimo quatro vezes ao dia acompanhado de mudanças na dieta, adequação da atividade física e, se necessário, do uso de insulina (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

O controle glicêmico é fortemente dependente da adequação dietética e do padrão de atividade física, aspectos estes determinantes no sucesso terapêutico do DMG e do DM na gestação (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA), 2021). Deste modo, o objetivo do estudo é analisar a relação entre o nível de atividade física (NAF) anterior a gravidez e a prevalência de DGM em mulheres atendidas em consulta pré-natal até a 20 semanas, como também analisar a influência do nível de atividade física atual sobre a variabilidade glicêmica em mulheres com diagnóstico de DMG confirmado.

DESENVOLVIMENTO

Método

A amostra será do tipo não probabilística de conveniência constituída de mulheres com idade de 18 a 39 anos atendida em consulta pré-natal até a 20 semanas. As gestantes com diagnóstico de DMG seguirão para segunda fase da pesquisa, que consiste no monitoramento da atividade física e monitoramento da glicemia (GCM) por 7 dias. As consultas serão realizadas em Unidade Básica de Saúde “Chico Mendes” e na Unidade de Saúde da Família (USF) “Vida Nova Maracá” do município de Marília –SP, na UBS de Echaporã-SP e no Ambulatório Médico de Especialidade (AME) do Hospital Beneficente Unimar (ABHU/Unimar) da Universidade de Marília (UNIMAR).

Os dados serão obtidos mediante a autorização do paciente após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedeceram aos Critérios de Ética nas Pesquisas com Seres Humanos conforme resolução n. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Os pesquisadores envolvidos neste projeto assinaram o Termo de Confidencialidade se comprometendo a manter sigilo sobre os dados disponibilizados pelos participantes do estudo. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Marília (parecer: 4934839/2021) e pelo Conselho Municipal de Avaliação em Pesquisa (COMAP). Não serão incluídos no estudo pacientes que: não aceitem participar do estudo por meio da assinatura do TCLE; apresentem tempo de gestação maior de 20 semanas; diagnóstico prévio de DM2; e que apresentem deficiência física com mau funcionamento ou paralisia de membros superiores e ou inferiores.

Para valores de glicemia de jejum ≥ 92 mg/dL será atribuído o diagnóstico de DMG, porém valores ≥ 126 mg/dL é dado o diagnóstico de DM na gestação. As gestantes com diagnóstico de DMG realizaram o monitoramento da glicemia capilar por sete dias com quatro medidas por dia. As medidas de glicemia serão realizadas no jejum (acordar) e 1 hora após o café da manhã, almoço e jantar. Os dados de glicemia capilar serão utilizadas para o cálculo da glicemia média, desvio-padrão da glicemia e coeficiente de variação (CV%) da glicemia (SBD, 2020)

Serão obtidos dados clínicos que fazem parte das consultas de rotina que incluem: medidas antropométricas (peso, estatura e circunferência de cintura); idade; tempo de gestação; morbidades; pressão arterial; e exames laboratoriais. Em relação aos exames laboratoriais serão priorizados os dados de glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1C) e perfil lipídico.

O NAF e o comportamento sedentário serão avaliados por meio da versão curta do questionário internacional de atividade física (IPAQ) (FRANCO et al., 2021). O IPAQ será aplicado considerando o período anterior ao início da gestação e para semana anterior a consulta médica de pré-natal de coleta de dados. Será considerado para análise do IPAQ, o tempo em minutos por semana para: caminhada, exercício físico de intensidade moderada, exercício físico de intensidade vigorosa, minutos por semana de tempo sentado e minutos por semana de tempo deitado. A partir do IPAQ o nível de atividade física será categorizado em: sedentário; insuficientemente ativo; ativo; e, muito ativo.

A correlação entre as variáveis quantitativas será analisada pelo teste de Pearson ou teste não paramétrico de Spearman. A relação linear entre as variáveis quantitativas será explorada regressão linear pelo método Enter. O R^2 será analisado para verificar o coeficiente de determinação do

percentual de variação explicado pelo modelo. Os pressupostos de multicolinearidade e homocedasticidade serão verificados. Para todas as análises foi utilizado o software SPSS versão 19.0 for Windows, sendo adotado nível de significância de 5%.

Resultados esperados

Em relação a atividade física, foi observado que qualquer nível de atividade física antes ou no início da gravidez pode reduzir a chance de DMG em 21 a 30 % respectivamente, quando comparado a condição sedentária. Porém em mulheres que realizam antes da gravidez mais de 90 minutos por semana de atividades físicas de lazer, a redução no risco de DMG foi de 46% (MIJATOVIC-VUKAS et al., 2018).

Embora durante a gravidez existam algumas restrições para o exercício físico, sua prescrição adequada tem repercussões positivas, tanto na saúde da gestante, quanto do feto. Na paciente com DMG ou DM na gestação o exercício físico tem contribuição efetiva no controle de ganho de peso, controle glicêmico e melhora da sensibilidade a insulina (BARAKAT et al., 2019).

Entretanto há evidência de que atividades físicas não sistematizadas incluindo uma ampla gama de deslocamentos, atividades ocupacionais, de lazer e cotidianas possam ter efeito positivo na redução do risco e no tratamento do DMG (BIASE et al., 2019). Porém intervenções tardias sobre o estilo de vida estão relacionadas a menor aderência e efetividade na prevenção e tratamento do DMG, como também de suas complicações (MOHOLDT; HAWLEY, 2020).

Assim, além de analisar a relação entre o nível de atividade físico e o risco de DMG, espera-se com o projeto promover mudanças de hábitos em relação a atividade na população de gestantes atendidas nos ambulatorios de obstetrícia, pois, isto pode reduzir o risco de DM2 após a gestação.

CONCLUSÃO

A hipótese do estudo é de que um maior NAF anterior a gravidez represente um fator de proteção para o DMG e diabetes *mellitus* (DM) na gestação, como também um maior NAF em gestantes com DMG contribua com uma menor variabilidade glicêmica.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. **Diabetes Care**, v. 44, n. Supplement 1, p. S200–S210, 9 jan. 2021.
- BARAKAT, R. et al. Exercise during pregnancy has a preventative effect on excessive maternal weight gain and gestational diabetes. A randomized controlled trial. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 23, n. 2, p. 148–155, mar. 2019.
- BIASE, N. DI et al. Nutrition , Metabolism & Cardiovascular Diseases Review of general suggestions on physical activity to prevent and treat gestational and pre-existing diabetes during pregnancy and in postpartum. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 29, n. 2, p. 115–126, 2019.
- FRANCO, D. C. et al. Validade das medidas do tempo sentado do questionário IPAQ-versão curta em universitários brasileiros. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 26, p. 1–9, 7 out. 2021.
- GIANNAKOU, K. et al. Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. **PLOS ONE**, v. 14, n. 4, p. e0215372, 19 abr. 2019.
- MIJATOVIC-VUKAS, J. et al. Associations of Diet and Physical Activity with Risk for Gestational Diabetes Mellitus : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2018.
- MOHOLDT, T.; HAWLEY, J. A. Maternal Lifestyle Interventions : Targeting Preconception Health. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 31, n. 8, p. 561–569, 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil.** [s.l: s.n.]. v. 1

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil.** [s.l: s.n.].

SBD, S. B. D. D. **DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020.** [s.l: s.n.]. v. 5

SBD, S. B. D. D. MONITORAMENTO CONTÍNUO DA GLICOSE NA GESTAÇÃO. **Posicionamento Oficial SBD nº 01/2021.**, 2021.

ZHANG, C.; RAWAL, S.; CHONG, Y. S. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? **Diabetologia**, v. 59, n. 7, p. 1385–1390, 10 jul. 2016.

ANÁLISE DA REGENERAÇÃO DE DEFEITOS ÓSSEOS PREENCHIDOS POR HIDROXIAPATITA – FOSFATO TRICÁLCICO (QUALYBONE BCP) ASSOCIADO A *CURCUMA LONGA* E ESTIMULADOS PELA TERAPIA DA FOTOBIMODULAÇÃO.

DE CASTRO, Marcela V. M*; BARBALHO, Sandra M.**; BUCHAIM, Daniela Vieira***

RESUMO

O sucesso clínico desejável com os protocolos de reparação óssea é, formar osso íntegro estruturalmente ao esqueleto circundante. Diante de defeitos críticos, a bioengenharia tecidual vem buscando biomateriais de naturezas diversas como as cerâmicas a base de fosfato tricálcio, e esta, potencializada por terapias coadjuvantes como a fotobimodulação a laser e o uso da *Curcuma longa*. O objetivo desse trabalho será a avaliar o comportamento da *Curcuma longa* no processo de regeneração óssea, associado ao uso do biomaterial QualyBone BCP (Hidroxiapatita Fosfato Tricálcico, Qualylive, Amadora, Portugal) estimulados pela terapia por fotobimodulação. Serão utilizados 40 ratos que serão separados aleatoriamente em 8 grupos (n=5) 1)Grupo Controle (GCO): solução salina; 2)Grupo Coágulo Laser (GCOL): coágulo + solução salina + laser; 3)Grupo Biomaterial (GB): biomaterial + solução salina; 4)Grupo Biomaterial Laser (GBL): biomaterial + solução salina + laser; 5)Grupo Controle (GCU): *Curcuma longa*; 6)Grupo Coágulo + *Curcuma longa* + laser (GCUL); 7)Grupo Biomaterial + *Curcuma longa* (GBCU): biomaterial + *Curcuma longa* e 8) Grupo Biomaterial *Curcuma* Laser (GBCUL): biomaterial + *Curcuma longa* + laser. Os ratos serão submetidos a uma osteotomia circular de 8mm de diâmetro no centro dos ossos parietais. Em todos os animais dos Grupos GB, GBL, GBCU e GBCUL os defeitos serão preenchidos com o biomaterial QualyBone (BCP). Os grupos GCU, GCUL, GBCU e GBCUL receberão diariamente *Curcuma longa* via gavagem. A administração terá início antes da cirurgia e será mantida até o período da eutanásia. Após os procedimentos cirúrgicos, os animais dos grupos GCOL, GBL, GCUL e GBCUL serão submetidos ao tratamento com Therapy XT DMC®, em modo contínuo, espectro infravermelho, com meio ativo GaAlAs (Arseneto de Gálio Alumínio), área de feixe de 0,028 cm², comprimento de onda de 808 nm, potência de 100 mW, irradiância no alvo de 0,6 mW /cm², densidade de energia de 210 J/cm² por ponto, 60 seg/ponto, aplicação em 4 pontos da superfície no pós-operatório imediato e 3 vezes na semana até o período correspondente de eutanásia. Os animais de cada grupo serão eutanasiados 42 dias de pós operatório e as peças ósseas coletadas serão preparadas para estudo histomorfológico e análise qualitativa das imagens microtomográfica bidimensionais e avaliação dos efeitos da *Curcuma Longa*.

Palavras-chaves: Materiais biocompatíveis. Regeneração óssea. Terapia com Luz de Baixa intensidade.

*Discente do Programa de Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília.

**Docente Permanente do Programa de Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília e Coorientadora.

*** Docente Permanente do Programa de Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília e Orientadora. e-mail:danibuchaim@alumni.usp.br

ANALYSIS OF REGENERATION BONE DEFECTS FILLED BY HIDROXIAPATITA – FOSFATO TRICALCICO (QUALY BONE BCP) ASSOCIATED WITH THE EFFECTS *Curcuma Longa* AND PHOTOBIOMODULATION THERAPY.

ABSTRACT

The desirable clinical success with bone repair protocols is to form bone that is structurally intact with the surrounding skeleton. Faced with critical defects, tissue bioengineering has been looking for biomaterials of different natures, such as tricalcium phosphate-based ceramics, which are enhanced by supporting therapies such as laser photomodulation and the use of *Curcuma longa*. The objective of this work will be to evaluate the behavior of *Curcuma longa* in the bone regeneration process, associated with the use of QualyBone BCP (Hydroxyapatite Phosphate Tricalcico, Qualylive, Amadora, Portugal) biomaterial stimulated by photobiomodulation therapy. Forty rats will be randomly divided into 8 groups (n=50: 1)Control Group (GCO): saline solution; 2)Laser Clot Group (GCOL): clot + saline + laser; 3)Biomaterial Group (GB): biomaterial + saline solution; 4)Biomaterial Laser Group (GBL): biomaterial + saline solution + laser; 5)Curcuma Group (GCU): *Curcuma longa*; 6) Group Clot + *Curcuma longa* + laser (GCUL): clot + *Curcuma longa* + laser; 7) Biomaterial Group + *Curcuma longa* (GBCU): biomaterial + *Curcuma longa* and 8) Biomaterial Group *Curcuma* Laser (GBCUL): biomaterial + *Curcuma longa* + laser. The rats will be submitted to a circular osteotomy of 8mm in diameter in the center of the parietal bones. In all animals in Groups GB, GBL, GBCU and GBCUL, defects will be filled with QualyBone biomaterial (BCP). The GCU, GCUL, GBCU and GBCUL groups will receive daily *Curcuma longa* via gavage. Administration will start before surgery and will be continued until the period of euthanasia. After the surgical procedures, the animals in the GCOL, GBL, GCUL and GBCUL groups will be treated with Therapy XT DMC®, in continuous mode, infrared spectrum, with active medium GaAlAs (Galium Aluminum Arsenide), beam area of 0.028 cm², wavelength of 808 nm, power of 100 mW, target irradiance of 0.6 mW/cm², energy density of 210 J/cm² per point, 60 sec/point, application at 4 points of surface postoperatively immediately and 3 times a week until the corresponding period of euthanasia. The animals in each group will be euthanized 42 days after surgery and the collected bone pieces will be prepared for histomorphological study and qualitative analysis of bidimensional microtomographic images and evaluation of the effect of *Curcuma longa*.

Keywords: Biocompatible materials. Bone regeneration. Low Intensity Light

1. INTRODUÇÃO

O tecido ósseo possui capacidade intrínseca de regeneração quando exposto a lesões traumáticas, infecções ou anormalidades (DIMITROU, R. et al 2011).

O enxerto ósseo autógeno é considerado o padrão-ouro para os tratamentos das deformidades congênicas, lesões por traumas e tumores no esqueleto crânio maxilo facial, por apresentar ausência de rejeição imunológica, formação de células osteoprogenitoras e capacidade biomecânica de suportar cargas, no entanto, exibe, por outro lado, alguns pontos negativos como complicações pós-operatórias por se tratar de duas áreas operadas e aumento de tempo cirúrgico. Diante deste cenário, o uso dos biomateriais ganhou espaço como alternativa para preencher os defeitos ósseos críticos a fim de suprir baixos valores ósseos produzidos dentro da engenharia tecidual. (IATECOLA, A. et al 2013; DE AZEVEDO E SOUSA MUNHOZ, M. et al, 2020).

Tanto na área médica e odontológica os biomateriais tem sido altamente utilizado contribuindo com a restauração dos defeitos ou perdas ósseas devido ao comprometimento morfológico, funcional e reparador dos tecidos biológicos. (TREVISIOL et al., 2007; BUCHAIM, 2013; ZIZZARI, L. V. et al).

O biomaterial QualyBone BCP (Hidroxiapatita Fosfato Tricalcico, Qualylive, Amadora, Portugal) é uma cerâmica sintética, contendo 75% de hidroxiapatita e 25% fosfato tricálcico (B-TCP),

apresenta uma macroporosidade facilitando a proliferação de células ósseas e vascularização nos espaços vazios, induzindo a regeneração e o crescimento ósseo, estimulando a proliferação e diferenciação dos osteoblastos. É importante evidenciar também que não existe risco imunológico e de infecções, é um material radiopaco e de fácil manipulação clínica, fato que permite a redução do tempo de cirurgia, além de apresentar resistência mecânica.

Diversas terapias complementares tem sido investigadas com o objetivo de minimizar o tempo de regeneração óssea e diminuir possíveis complicações, dentre elas a utilização de plantas medicinais como a *Curcuma Longa*. (KOTHA, RAGHAVENDAR R. 2019).

A *Curcuma longa* L., também conhecida como açafrão tem mostrado eficácia terapêutica em doenças gastrointestinais, diabetes mellitus, distúrbios neurológicos, cardiovasculares e alguns tipos de câncer (SHABBIR UMAIR, et al, 2021) em virtude de seus efeitos anti-inflamatório e antioxidante. Sendo assim, pode ser utilizada como terapia complementar no tratamento de regeneração óssea (MAZIEIRO R. et al 2017; SAFALI, et al, 2019).

Ainda neste contexto, a terapia por fotobiomodulação (PBMT), vem apresentando efeitos satisfatórios no reparo ósseo dentro da bioengenharia, devido ao seu potencial osteogênico, anti-inflamatório e estimulador (BAYAT et al, 2018).

Os efeitos terapêuticos da fotobiomodulação são baseados em reações fotoquímicas, fotoelétricas e fotoenergéticas que afetam as células, alterando suas funções metabólicas, minimizando o tempo de regeneração óssea e diminuindo possíveis complicações. (ROSSO, M. et al, 2018). O uso do Laser de baixa intensidade (LLLT) com efeitos biomoduladores em tecidos biológicos (PBMT) auxilia na cura e redução do processo inflamatório, e quando associado ao uso de biomateriais proporciona de forma expressiva a formação de tecido ósseo e aumento das fibras colágenas.

Diante das informações descritas o objetivo deste trabalho destina-se a avaliação do comportamento da *Curcuma longa* no processo de regeneração óssea, associado ao uso do biomaterial QualyBone BCP (Hidroxiapatita Fosfato Tricalcico, Qualylive, Amadora, Portugal) estimulados pela terapia por fotobiomodulação, contribuindo assim com o avanço científico tecnológico no campo da engenharia de reparação tecidual.

2.DESENVOLVIMENTO

Foram utilizados 40 ratos machos (*Rattus Norvegicus* – Wistar) com 90 dias de idade, pesando aproximadamente 250g. O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de ética de Pesquisa em Animais (CEUA) e aprovado (parecer /2021).

Os animais foram separados aleatoriamente em 8 grupos (N=5), sendo divididos em 1) GCO – grupo controle; 2) GCOL – grupo controle laser; 3) GB – Grupo Biomaterial; 4) GBL – Grupo Biomaterial + Laser; 5) GCU – Grupo controle Curcuma; 6) GCUL – Grupo Curcuma +laser; 7) GBCU – Grupo Biomaterial + Curcuma e 8) GBCUL – Grupo Biomaterial + Curcuma + laser.

Os animais foram pesados previamente ao início das cirurgias experimentais, acompanhados por profissional da área de medicina veterinária receberam anestesia geral com injeção intramuscular de Cloridrato de Tiletamina e Cloridrato de Zolazepam (10mg/kg). Marca: Telazol; fort Dodge Laboratories, USA). Em seguida foi realizada a tricotomia, com o auxílio do aparador de pelos (Philips multigroom QG3250, SP, Brasil). Os animais foram marcados numericamente no rabo e colocados em caixas separadas individuais.

A antisepsia da região a ser incisionada foi realizada com solução tópica de Polivinil Pirrolidona Iodo PVPI à 10%.

Os animais foram operados individualmente sob bancada própria; incisão com lâmina de aço carbono nº 15 foi realizada em formato de meia lua na região dos ossos parietais; no centro dos ossos parietais o defeito ósseo produzido em 8mm com o auxílio da Broca Trefina de 8mm (Neodent, PR,

Brasil), acoplado em Micro motor Elétrico (Kavo), em baixa velocidade (1500 rpm), sob constante irrigação salina estéril (solução fisiológica 0,9%) a fim de evitar necrose na região óssea, por aquecimento.

Em todos os animais dos Grupos GB, GBL, GBCU e GBCUL os defeitos foram preenchidos com o biomaterial QuallyBone (BCP). O biomaterial foi pesado em balança analítica (MicroNal® Equipamentos de Precisão, SP, Brasil) para se obter um peso de aproximadamente 0,03 mg e inserido no local do defeito sem exercer pressão sobre o cérebro.

Os tecidos da área cirúrgica reposicionados, cuidando para que o periósteo recubra as cavidades, e em seguida a realização da sutura do tegumento (pontos simples) com fio de seda 4-0 (Ethicon, Johnson e Johnson Company, SP, Brasil). Todos os cuidados com assepsia e limpeza das áreas operadas foram realizados logo após os procedimentos cirúrgicos os animais receberam antibiótico em dose única Flotril® 2,5% (Schering-Plough, Rio de Janeiro, Brasil), na dose de 0,2 ml/kg e analgésico Dipirona Analges V® (Agener União, São Paulo, Brasil) na dose de 0,06 ml/kg, em aplicações intramusculares. A aplicação do analgésico foi mantida por 3 dias, além da continuidade com o analgésico Paracetamol (Medicamento Genérico, Medley, SP, Brasil) na dose de 200 mg/Kg, 6 gotas/animal dissolvido na água disponível no bebedouro até o período da eutanásia.

Os grupos GCU, GCUL, GBCU e GBCUL recebem diariamente *Curcuma longa* via gavagem. A administração iniciou antes da cirurgia e será mantida até o período da eutanásia. Nos 4 primeiros dias uma dose de 100mg/Kg e na sequência uma dose de 200mg/Kg 200 mg/Kg,

Após os procedimentos cirúrgicos, os animais dos grupos GCOL, GBL, GCUL e GBCUL estão submetidos ao protocolo de tratamento com Therapy XT DMC®, em modo contínuo, espectro infravermelho, com meio ativo GaAlAs (Arseneto de Gálio Alumínio), área de feixe de 0,028 cm², comprimento de onda de 808 nm, potência de 100 mW, irradiância no alvo de 0,6 mW /cm², densidade de energia de 210 J/cm² por ponto, 60 seg/ponto, aplicação em 4 pontos da superfície no pós-operatório imediato e 3 vezes na semana até o período correspondente de eutanásia.

Os animais serão eutanasiados após 42 dias da data do experimento, realizada em 23 e 24 do mês de Setembro/2021. Durante todo o período os animais estão monitorados com relação à expressão de dor, por meio de observação se o animal está apático, deprimido, agressivo ou hiperexcitado, principalmente se tais traços são variáveis de seu comportamento habitual; análise da atividade do animal pode variar desde a inatividade total até a hiperatividade; portanto se realizará a observação se há alterações no andar, na postura ou expressão facial. Além disso, será observada a aparência; consumo de água e alimento; sintomas clínicos; comportamento normal; comportamento provocado (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2002)

As peças coletadas serão preparadas para um estudo histomorfológico e análise qualitativa das imagens microtomográfica bidimensionais.

3- RESULTADOS E CONCLUSÃO

Após análise qualitativa e histomorfológica espera-se efeitos positivos da ação da *Curcuma longa* junto a terapia por fotobiomodulação no processo de regeneração óssea associados ao uso do Biomaterial.

4-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAYAT, M. et al. Comparison of effects of LLLT and LIPUS on fracture healing in animal models and patients : A systematic review. v. 132, 2018.

BUCHAIM, R. L. et al. The action of demineralized bovine bone matrix on bone neoformation in rats submitted to experimental alcoholism. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 65, n. 3, 2013.

DE AZEVEDO E SOUSA MUNHOZ, M. et al. Elastin-derived scaffolding associated or not with bone morphogenetic protein (BMP) or hydroxyapatite (HA) in the repair process of metaphyseal bone defects. PLoS ONE, v. 15, n. 4, p. 1–21, 2020.

DELLA COLETTA, B.B et al. “Photobiomodulation Therapy on the Guided Bone Regeneration Process in Defects Filled by Biphasic Calcium Phosphate Associated with Fibrin Biopolymer.” Molecules. vol. 26,4 847. 5 Feb. 2021, doi:10.3390/molecules26040847

DIMITROU, R. et al. Bone regeneration: current concepts and future directions. A systematic review. BMC Medicine 2011, 9:66 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/66>

IATECOLA, A. et al. Use of a new fibrin sealant and laser irradiation in the repair of skull defects in rats. Brazilian Dental Journal, v. 24, n. 5, p. 456–461, 2013. KOTHA, R. R. AND LUTHRIA, L. D. Curcumin: Biological, nutraceutical, and analytical aspects. Molecules 2019, 24, 2930. www.mdpi.com/journal/molecules.

MAZIEIRO, R. et al. Is Curcumin a possibility to treat inflammatory bowel diseases? Journal of medicinal food. Jmed food 2018, 1-9.

ROSSO, M.P.O et al. Photobiomodulation Therapy (PBMT) Applied in bone reconstructive surgery using bovine bone grafts: A systematic review. Materials 2019, 12 ,4051.

INVESTIGAÇÃO DA RELAÇÃO DO PRODUTO DE ACUMULAÇÃO LIPÍDICA E COMPONENTES DE RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP OF LIPID ACCUMULATION PRODUCT AND CARDIOVASCULAR DISEASE RISK COMPONENTS

AUTOR

ANA MARIA GONÇALVES MILLA BRIQUEZI; aluna do programa de Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília/UNIMAR; ana.milla@outlook.com.

CO-AUTOR

ADRIANO CRESSONI ARAÚJO; discente do programa de Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação e dos cursos de Medicina e Biomedicina da Universidade de Marília/UNIMAR.

ORIENTADOR

SANDRA MARIA BARBALHO; docente do programa de Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação e dos cursos de Medicina e Biomedicina da Universidade de Marília/UNIMAR; smbarbalho@gmail.com.

RESUMO

O Lipid Accumulation Product (Produto de Acumulação Lipídica - LAP) é um marcador clínico de obesidade visceral e foi proposto como uma ferramenta simples, barata e precisa para estimar o risco cardiovascular e mortalidade. O objetivo deste estudo será verificar a associação do LAP com índices antropométricos, bioquímicos e exames de imagem em adultos atendidos em uma unidade de Cardiologia da cidade de Marília - SP. Este estudo clínico, com desenho exploratório, analítico, primário e observacional e de centro único incluirá 500 participantes. Serão colhidas medidas para determinar o perfil antropométrico (Índice de Massa Corporal (IMC), Circunferência da Cintura (CC) e Circunferência do Pescoço (NC), LAP, Índice de Adiposidade Visceral (VAI), parâmetros bioquímicos (glicemia de jejum, insulinemia (para calcular o índice Homa-IR), colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos) e exames de imagem como ultrassom e carótida e ultrassom hepático ultrassons de carótida e hepático. As variáveis qualitativas serão descritas pela distribuição de frequência absoluta (N) e relativa (%). As diferenças na distribuição de proporção para as variáveis qualitativas serão analisadas pelo teste do Qui-quadrado. A relação entre as variáveis qualitativas será analisada pelo teste de associação do Qui-quadrado. As variáveis quantitativas serão descritas pela média e desvio-padrão (DP). A homogeneidade das variâncias será analisada pelo teste de Levene. A comparação de médias entre os grupos (IMC/CC) será analisada pelo teste de Anova-one-way ou pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. O nível de significância será de 5% e os dados serão analisados no software SPSS (versão 24.0).

Palavras-chave: Produto de Acumulação lipídica (LAP); glicemia; lipídeos; Índice de Massa Corporal; ultrassom de carótida

ABSTRACT

The Lipid Accumulation Product (LAP) is a clinical marker of visceral obesity and has been proposed as a simple, inexpensive, and accurate tool to estimate cardiovascular risk and mortality. The aim of this study was to verify the association of LAP with anthropometric, biochemical, visceral adiposity

index and IR in adults and the elderly. Este estudo clínico de centro de seção transversal única, com desenho experimental, analítico, primário e observacional, incluirá 500 participantes. Antropométrico (Índice de Massa Corporal (IMC), Circunferência da Cintura (CC) e Circunferência do Pescoço (NC)), LAP, Índice Adiposo Visceral (VAI) e parâmetros bioquímicos (glicemia de jejum, insulinemia (para calcular o índice Homa-IR), colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos) serão avaliados. As variáveis qualitativas serão descritas pela distribuição de frequência absoluta (N) e relativa (%). Differences in the proportion distribution for qualitative variables will be analyzed using the Chi-square test. The relationship between qualitative variables will be analyzed using the Chi-square association test. Quantitative variables will be described by the mean and standard deviation (SD). The homogeneity of the variances will be analyzed by the Levene test. The comparison of means between groups (BMI / WC) will be analyzed using the Anova-one-way test or the Kruskal-Wallis non-parametric test. The level of significance adopted will be 5% and the data will be analyzed using the SPSS software (version 24.0).

Keywords: Lipid Accumulation Product; Obesity; Metabolic syndrome; Cardiovascular Risk.

INTRODUÇÃO

A obesidade é um fator de risco significativo para muitas condições, como a síndrome metabólica (SM) e as doenças cardiovasculares (DCV). É a principal causa de morte evitável no mundo (LAI et al., 2020; IRAKOZE et al., 2021).

O excesso de gordura intra-abdominal ou visceral está diretamente associado à patogênese da resistência à insulina (RI) e ao desenvolvimento de DCV, relacionando-se mais fortemente com anormalidades metabólicas do que a adiposidade corporal total e subcutânea (EZEI et al., 2013; HUANG et al., 2020).

O Produto de Acumulação Lipídica (Lipid Accumulation Product - LAP) é um marcador clínico de obesidade visceral e foi proposto como uma ferramenta simples, barata e precisa para estimar o risco cardiovascular e mortalidade. Ele combina parâmetros antropométricos e variáveis metabólicas como marcadores eficazes e confiáveis também para prever a SM, uma vez que os métodos padrão-ouro para avaliar a gordura visceral são caros, e a medição da circunferência da cintura (CC) por si só não distingue entre gordura subcutânea e visceral (GLINTBORG et al., 2016; ZHANG et al., 2017; LONG et al., 2019).

Portanto, LAP foi sugerido como um marcador confiável também para (XIA et al., 2012; ER et al., 2016); uma vez que o teste de clamp hiperinsulinêmico-euglicêmico é demorado e caro, e o HOMA-IR (marcador validado usado com mais frequência) pode apresentar dificuldades, uma vez que os níveis de insulina plasmática são difíceis de medir (KANG et al., 2017).

Em virtude do exposto acima, este estudo terá como objetivo verificar a associação do LAP com índices antropométricos, bioquímicos, de adiposidade visceral, RI e exames de imagem em pacientes adultos atendidos em uma Unidade de Cardiologia da cidade de Marília - SP.

DESENVOLVIMENTO

Este estudo analítico, primário e observacional, do tipo corte transversal e de centro único incluirá 500 participantes. O estudo será realizado com prontuários provenientes de uma Unidade de Cardiologia do Hospital Beneficente da UNIMAR (HBU), na cidade de Marília/SP, cujos dados foram coletados no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2020. A coleta de dados será realizada a partir de registros em prontuários de pacientes com idades acima de 20 anos, de ambos os sexos.

Este estudo terá início somente após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Marília / SP conforme estabelecido pelo Conselho Nacional de Saúde. Além disso, este estudo será realizado de acordo com o Código de Ética da Associação Médica Mundial (Declaração de Helsink, revisada em 2013).

Serão incluídos todos os prontuários de pacientes adultos e idosos de ambos os sexos, que contenham todas as variáveis necessárias ao estudo. O médico responsável pelos pacientes designará uma funcionária que fará a tabulação dos dados para serem entregues de forma anônima ao pesquisador. Nesta tabulação não haverá qualquer informação de nome do paciente. Sendo assim, o pesquisador não terá qualquer informação sobre a identidade dos sujeitos da pesquisa, garantindo o anonimato.

Para as variáveis antropométricas serão coletados peso, estatura e calculado o índice de massa corpórea (IMC), acrescidos da medida da circunferência da cintura (CC) de pescoço. A circunferência da cintura será avaliada com base nos pontos de corte preconizados pelo World Health Organization (WHO, 1995), sendo elas: normal ou sem risco (< 80 cm para mulheres; e < 94 cm para homens), risco elevado ($80 \leq CC < 88$ cm para mulheres; $94 \leq CC < 102$ cm para homens), risco muito elevado (≥ 88 cm para mulheres; e ≥ 102 cm para homens) e o IMC também será avaliado com base no World Health Organization (1997), sendo eles: baixo peso ($< 18,5$ kg/m²), peso adequado ($\geq 18,5$ kg/m² e < 25 kg/m²), Sobrepeso (≥ 25 kg/m² e < 30 kg/m²) e obesidade (≥ 30 kg/m²).

Serão coletados os valores dos seguintes exames bioquímicos: glicemia de jejum, insulinemia (para cálculo do índice de Homa-IR), colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos.

Para avaliação da resistência insulínica, será calculado o índice Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Index (HOMA-IR).

O cálculo do LAP será realizado por meio da fórmula para mulheres (circunferência da cintura [cm]-58) $\times$ (triglicerídeos [mmol/L]) e homens (circunferência da cintura [cm]-65) $\times$ (triglicerídeos [mmol/L]) (Cartolano *et al.*, 2018), sendo que para conversão dessa unidade de medida do triglicerídeos em miligramas por decilitro (mg/dl), visando a adequação à fórmula do cálculo do índice LAP, será necessário dividir o resultado obtido nos exames individuais de cada participante por 88,5 (Chen *et al.*, 2015).

Posteriormente, o LAP será correlacionado aos dados antropométricos, bioquímicos, índice de HOMA-IR e exames de imagem (ultrassom de carótida e ultrassom hepático).

CONCLUSÃO

Espera-se com os resultados a obtenção de informações acerca do LAP e parâmetros de risco cardiovascular. Os dados levantados ao longo do estudo resultarão em artigo e apresentações em eventos, todos de caráter científicos.

REFERÊNCIAS

ABRUZZESE, G. A. et al. Lipid accumulation product (LAP) and visceral adiposity index (VAI) as markers of insulin resistance and metabolic associated disturbances in young argentine women with polycystic ovary syndrome. v. 49, n. 01, p. 23-29, 2017. ISSN 00185043.

AMATO, M. C. et al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. v. 10, n. 1, p. 1-8, 2011. ISSN 1476-511X.

CARTOLANO, F. D. C. et al. O Produto de Acumulação Lipídica está Associado a um Perfil Aterogênico de Lipoproteínas em Indivíduos Brasileiros? , v. 110, n. 4, p. 339-347, 2018. ISSN 0066-782X.

CHEN, B.-D. et al. Waist-to-height ratio and triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol were the optimal predictors of metabolic syndrome in Uighur men and women in Xinjiang, China. v. 13, n. 5, p. 214-220, 2015. ISSN 1540-4196.

ER, L.-K. et al. Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals. v. 11, n. 3, p. e0149731, 2016. ISSN 1932-6203.

EZEH, U. et al. Effects of endogenous androgens and abdominal fat distribution on the interrelationship between insulin and non-insulin-mediated glucose uptake in females. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 98, n. 4, p. 1541-8, Apr 2013. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972x.

GIBSON, R. S. **Principles of nutritional assessment**. Oxford university press, USA, 2005. ISBN 0195171691.

GLINTBORG, D. et al. Comparison of regional fat mass measurement by whole body DXA scans and anthropometric measures to predict insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and controls. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 95, n. 11, p. 1235-1243, Nov 2016. ISSN 0001-6349.

ROTTER, I. et al. Lipid Accumulation Product (LAP) as an Index of Metabolic and Hormonal Disorders in Aging Men. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 125, n. 3, p. 176-182, Mar 2017. ISSN 0947-7349.

SOARES, L. M. Produto de acumulação lipídica: acurácia para identificação de portadores da síndrome metabólica em adultos. 2016.

**AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE FETAL POR MEIO ULTRASSOM
CENTRADO NO PACIENTE OBSTÉTRICO ENTRE ESTUDANTES DE MEDICINA E
MÉDICOS RESIDENTES.**

**EVALUATION OF FETAL FEASIBILITY BY ULTRASOUND CENTERED ON THE
OBSTETRIC PATIENT BETWEEN MEDICAL STUDENTS AND RESIDENT DOCTORS.**

AUTOR

Daiane Cadamuro*

COAUTORES

Isabella Bispo Diaz T. Martins**

Giuliana Simões Nakano**

Manuela Simões Nakano**

ORIENTADOR

Uri Adrian Prync Flato***

RESUMO

A obstetrícia contempla o binômio materno-fetal e seu monitoramento e fundamental para reduzir complicações perinatais e segurança a gestação. Com a finalidade de aprimorar a triagem e monitoramento da gestação, a utilização do ultrassom vem determinando mudanças no manejo do paciente e elevando a taxa de sobrevivência. Sendo assim o objetivo deste estudo é avaliar o grau de retenção de conhecimento teórico e prático de princípios de ultrassom na obstetrícia, entre estudantes de medicina e médicos residentes em obstetrícia e ginecologia, por meio de curso teórico com ênfase no protocolo UCPO, simulação em atores padronizados e gestantes do segundo e terceiro trimestre. Serão selecionados 45 participantes, divididos em dois grupos comparativos, formados por estudantes de medicina e profissionais médicos em fase de especialização modelo residência. Todos os participantes serão submetidos a uma avaliação pré-teste, e ao final do curso, uma avaliação pós-teste com demonstração prática de conhecimento. Com isso, faremos um estudo analítico e qualitativo, da utilização de metodologias ativas na transmissão do conhecimento em ultrassonografia na obstetrícia e avaliar a possibilidade de incorporar essa modalidade ao currículo médico.

Palavras Chaves: Ultrassom. Obstetrícia. Educação médica.

ABSTRACT

Obstetrics includes the maternal-fetal binomial and its monitoring is essential to reduce perinatal complications and pregnancy safety. With the improvement of screening and monitoring of pregnancy, the use of ultrasound has determined changes in patient management and increased the survival rate. Therefore, the objective of this study is to assess the degree of retention of theoretical and practical knowledge of ultrasound principles in obstetrics, among medical students and resident physicians in obstetrics and gynecology, through a theoretical course with emphasis on the UCPO protocol, simulation in actors standardized and second- and third-trimester pregnant women. It is planned 45 participants to be selected, divided into two comparative groups, formed by medical students and medical professionals in the residency model specialization stage. All participants will be included in a pre-test evaluation, and at the end of the course, a post-test evaluation with demonstration of knowledge. Thus, we will carry out an analytical and qualitative study of the use of active methodologies in the transmission of knowledge in ultrasonography in obstetrics and evaluate the possibility of incorporating this modality into the medical curriculum.

Key Words: Ultrasound. Obstetrics. Medical education.

INTRODUÇÃO

Ultrassom centrado no paciente Obstétrico. (1) (UCPO) é uma metodologia por meio da ultrassonografia utilizado como extensão do exame clínico em tempo real. Com o desenvolvimento de equipamentos portáteis e miniaturizados podendo ser acoplados a dispositivos celulares “smartphones” ou tablets e utilizados beira do leito em tempo real (2,3). Esta metodologia é diferente dos exames completos realizado por radiologistas com equipamentos de alta performance, pois utilizam-se problemas centrado no paciente com respostas binárias, como por exemplo, presença ou ausência de batimentos fetais. Estes dados correlacionados com a situação clínica auxiliam o médico raciocínio clínico e tomada de decisão, promovendo segurança e eficiência ao paciente (4) e idealmente realizado por médicos emergencistas ou Obstetras com treinamento em UCPO. Uma outra denominação para esta metodologia é POCUS (Point Of Care Ultrasound) e com diretrizes estabelecidas na área de obstetrícia/ginecologia pela Federação Mundial de Ultrassom Medicina e Biologia (5) (World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology-WFUMB). As diretrizes contemplam pontos chaves como definições, potenciais aplicações, considerações de segurança, desafios e limitações do método.

O ensino médico se faz necessário com metodologias ativas, na qual a concretude do aprendizado é potencializada e duradoura. Uma das metodologias desenvolvidas nos últimos anos foi o Ensino Médico baseado no Ultrassom (EMBUS) pela Sociedade de Ultrassom em Educação Médica (6), corroborando com as habilidades cognitivas e motoras dos estudantes (3, 7). O desenvolvimento do currículo médico baseada na ultrassonografia está implementado (2, 8-10) e validado por algumas escolas médicas americanas, contribuindo para o engajamento do estudante no aprendizado. Sua inserção pode ser realizada do aluno do primeiro ano até o internato (9), com aplicações de áreas básicas como anatomia, fisiologia, semiologia e aplicações práticas de procedimentos e tomada de decisão. Na área de obstetrícia se faz necessária pelas características de cada trimestre de gestação e necessidade de monitoramento do feto por exemplo. Em virtude da possibilidade de avaliar a viabilidade do EMBUS em estudantes de medicina e compará-los com médicos residentes de GO como forma de metodologia ativa no Brasil.

Hipótese: estudantes do 4º ano de medicina após treinamento de curta duração em UCPO avaliam

DESENVOLVIMENTO

- Comparar o grau de retenção de conhecimento teórico e prático da identificação da viabilidade fetal entre estudantes de medicina e médicos residentes por meio de UCPO
- Avaliar o grau de satisfação dos participantes com metodologia ativa desenvolvido no treinamento por meio de escala Likert de forma acurada viabilidade fetal quando comparados com médicos residentes.

Estudo prospectivo de coorte composto por 2 estágios, denominados Estágio Educação (EE) em UCPO, composto por um workshop de 4 horas de ultrassom “point off care” em obstetrícia com os dois grupos (estudantes e médicos residentes) de forma independente e avaliado por meio de questionários estruturado de questões (pré-curso e pós curso) contemplando princípios físicos de US, anatomia assoalho pélvico, ultrassom obstétrico básico com foco em avaliação em viabilidade fetal. A avaliação teórica do estágio EE será comparada entre os grupos por meio de diferença entre os escores intragrupo e entre grupos. Após esta fase, será realizado estágio denominado Estágio de Campo (EC), na qual serão incluídos participantes de pesquisa que se encontrem no 3 trimestre de gestação em acompanhamento no ambulatório de Obstetrícia da Universidade de Marília. Os participantes serão escaneados de forma sequencial pelos estudantes de medicina tutorados pela investigadora principal e armazenados os dados de imagem em formato DICOM. Posteriormente será escaneados pelos médicos residentes tutorados pelo investigador principal. A avaliação de

viabilidade fetal será mensurada por meio do US portátil Vscan ExtendVR) GE Healthcare, Trondheim, Norway) observando-se a presença ou ausência de contratilidade cardíaca fetal(CCF) e movimentação do feto intrauterina. Serão incluídos 30 estudantes de medicina do 4 ano e 10 médicos residentes com escaneamento de 120 imagens.

CONCLUSÃO

A avaliação das habilidades será mensurada por meio de ferramenta OSAUS (Objective Structured Assessment Ultrasound) em obstetrícia e comparado entre os grupos.

A Estatística resumida uni variada como médias, proporções e desvios padrões será descrita de variáveis descritivas, variáveis categóricas serão expressas por frequência e percentagem. Variáveis contínuas avaliadas por distribuição utilizando Komogorov-Smirnov. Caso as variáveis se encontraram em distribuição normal, os resultados serão descritos com desvio padrão. Na ausência de distribuição anormal os resultados serão apresentados pela média e interquartis. Para avaliar o nível de conhecimento antes e depois do treinamento, os resultados serão analisados pelo teste t-student. A análise será realizada utilizando o software SPSS versão 18(IBM Inc., Chicago, USA). Valores de p inferior a 0,05 serão considerados estatisticamente significativos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dietrich CF, Goudie A, Chiorean L, Cui XW, Gilja OH, Dong Y, et al. Point of Care Ultrasound: **A WFUMB Position Paper**. Ultrasound Med Biol. 2017;43(1):49-58.
2. Dubinsky TJ. Ultrasound Safety: **What the Practitioner of Point-of-Care Ultrasound Needs to Know**. J Ultrasound Med. 2020;39(10):1893-6.
3. Heiberg J, Hansen LS, Wemmelund K, Sorensen AH, Ilkjaer C, Cloete E, et al. Point- of-Care **Clinical Ultrasound for Medical Students**. Ultrasound Int Open. 2015;1(2):E58-66.
4. Jain V, O'Quinn C, Van den Hof M. Guideline No. 421: **Point of Care Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology**. J Obstet Gynaecol Can. 2021.
5. Nelson BP, Hojsak J, Dei Rossi E, Karani R, Narula J. Seeing Is Believing: **Evaluating a Point-of-Care Ultrasound Curriculum for 1st-Year Medical Students**. Teach Learn Med. 2017;29(1):85-92.
6. Smalley CM, Browne V, Kaplan B, Russ B, Wilson J, Lewiss RE. Early Innovative Immersion: **A Course for Pre-Medical Professions Students Using Point-of-Care Ultrasound**. J Ultrasound Med. 2016;35(12):2681-6.
7. Wong CK, Hai J, Chan KYE, Un KC, Zhou M, Huang D, et al. **Point-of-care ultrasound augments physical examination learning by undergraduate medical students**. Postgrad Med J. 2021;97(1143):10-5.
8. Zavitz J, Sarwal A, Schoeneck J, Glass C, Hays B, Shen E, et al. Virtual Multi- Specialty Point-of-Care Ultrasound Rotation for 4(th) Year Medical Students during COVID-19: **Innovative Teaching Techniques Improve Ultrasound Knowledge and Image Interpretation**. AEM Educ Train. 2021:e10632.

NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA A GLICOSE EM GESTANTES: PROJETO
LEVEL OF PHYSICAL ACTIVITY AND ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANT WOMEN: PROJECT

FERNANDO OTÁVIO PIRES MATTERA

Universidade de Marília, Mestrado Acadêmico em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação/ Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID). fernando_mattera@hotmail.com

LUCIANO JUNQUEIRA MELLEM

Universidade de Marília, Mestrado Acadêmico em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação/ Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID). junqmellem@yahoo.com.br

ISIS DORETTO CINTRA

Universidade de Marília, Graduação em Educação Física/ Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID). sisidoretto@gmail.com

JESSELINA FRANCISCO DOS SANTOS HABER

Universidade de Marília, Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID). haber.jesselina@gmail.com

CLAUDIA RUCCO PENTEADO DETREGIACHI

Universidade de Marília, Mestrado Acadêmico em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação/ Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID). claurucco@gmail.com

EDUARDO FEDERIGHI BAISI CHAGAS

Universidade de Marília, Mestrado Acadêmico em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação/ Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID). efbchagas@unimar.br

RESUMO

O desenvolvimento placentário observado no final da segunda trimestre de gestação está relacionado com o aumento da resistência à insulina e do risco de diabetes mellitus gestacional (DMG) e diabetes na gestação. Entre os fatores de risco para o DMG, o sedentarismo representa um fator de risco modificável importante. Porém o efeito da atividade física anterior ou durante a gestação como fator de proteção para o DMG, ainda necessita de maiores investigações, principalmente em relação a atividade física não planejada. O teste oral de tolerância a glicose (TOTG) é recomendado para toda gestante entre a 24^o a 28^o semana de gestação e é considerando o principal método diagnóstico de DMG, porém em condições de viabilidade financeira e técnica parcial a glicemia de jejum tem sido recomendada embora sua sensibilidade seja inferior. Deste modo, o objetivo do estudo é analisar a relação entre o nível de atividade física (NAF) anterior a gravidez e após o início da gestação sobre a prevalência de DGM em mulheres atendidas em consulta pré-natal de 24 a 28 semanas. O NAF anterior e durante a gravidez será obtido por meio do questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) versão curta. O diagnóstico de DMG e diabetes *mellitus* (DM) na gestação serão realizados por meio dos valores de glicemia de jejum e TOTG. A hipótese do estudo é de que um maior NAF anterior a gravidez ou após o início da gestação represente um fator de proteção para o

DMG e diabetes *mellitus* (DM) na gestação, como também um maior NAF em gestantes esteja relacionado com valores de glicemia inferiores no TOTG.

Palavras-chave: Diabetes; Gestação; Atividade física; Mulher; Glicemia.

ABSTRACT

Placental development observed at the end of the second trimester of pregnancy is related to increased insulin resistance and the risk of gestational diabetes mellitus (GDM) and diabetes in pregnancy. Among the risk factors for GDM, sedentary lifestyle represents an important modifiable risk factor. However, the effect of physical activity before or during pregnancy as a protective factor for GDM still needs further investigation, especially in relation to unplanned physical activity. The oral glucose tolerance test (OTG) is recommended for all pregnant women between 24 and 28 weeks of gestation and is considered the main diagnostic method for GDM, but in conditions of financial feasibility and partial technique, fasting glucose has been recommended, although your sensitivity is inferior. Thus, the aim of the study is to analyze the relationship between the level of physical activity (PAL) prior to pregnancy and after the onset of pregnancy on the prevalence of DGM in women attending prenatal consultations from 24 to 28 weeks. The PAL before and during pregnancy will be obtained through the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) short version. The diagnosis of GDM and diabetes mellitus (DM) in pregnancy will be performed through the values of fasting glucose and OTG. The study hypothesis is that a higher PAL before pregnancy or after early pregnancy represents a protective factor for GDM and diabetes mellitus (DM) in pregnancy, as well as a higher PAL in pregnant women is related to lower blood glucose values in TOTG.

Keywords: Diabetes; Gestation; Physical activity; Woman; Blood glucose.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus gestacional (DMG) é diagnosticado com maior frequência a partir do segundo trimestre de gravidez na ausência de diabetes evidente anterior a gestação (EGAN et al., 2020). Durante o desenvolvimento placentário é observado ao final do segundo trimestre da gestação um aumento da resistência à insulina e do risco de DMG e de diabetes *mellitus* (DM) na gestação (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA), 2021a).

Assim, com 24 a 28 semanas de gestação é recomendado realizar o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), que apresenta maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DMG e DM na gestação (SBD, 2020). Em relação ao TOTG, como critério diagnóstico para o DMG são considerados valores de glicemia ≥ 180 mg/dL após 1 hora ou ≥ 153 mg/dL após 2 horas. Valores de glicemia ≥ 200 mg/dL após 2 horas são considerados para diagnóstico de DM na gestação (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA), 2021b).

Múltiplos fatores são apontados para contribuir com o aumento do risco de DMG, porém o sobrepeso/obesidade e o hipotireoidismo tem se mostrado como os mais relevantes (GIANNAKOU et al., 2019). Considerando a prática clínica, grande importância tem sido dada aos fatores de risco modificáveis como a dieta e estilo de vida, que são considerados fatores de proteção para o DMG e com significativo impacto terapêutico (ZHANG; RAWAL; CHONG, 2016).

Portanto, a adoção de hábitos alimentares saudáveis e a manutenção de um nível de atividade física adequado são fortemente recomendadas (SBD, 2021). Entretanto com o aumento do tempo de gestação é observado uma redução do nível de atividade física (SOUZA; MUSSI; QUEIROZ, 2019), o que pode contribuir com o aumento do risco de DMG no segundo trimestre de gestação.

No entanto o grau de proteção que o aumento do nível de atividade tenha na redução do risco de DMG e nos valores de glicemia no TOTG no final do segundo semestre de gestação em mulheres sedentária anterior a gravidez ainda não foi completamente esclarecido, principalmente em atividades físicas não sistematizadas representadas por uma ampla gama de

deslocamentos, atividades ocupacionais, de lazer e cotidiana (BIASE et al., 2019). Deste modo, o objetivo do estudo é analisar a relação entre o nível de atividade física, anterior e durante a gestação, com a prevalência de DGM e DM na gestação, como também com valores de glicemia no TOTG em mulheres atendidas em consulta pré-natal entre 24 a 28 semanas de gestação.

DESENVOLVIMENTO

Método

A amostra será do tipo não probabilística de conveniência constituída de mulheres com idade de 18 a 39 anos atendidas em consulta pré-natal entre 24 a 28 semanas de gestação. As consultas serão realizadas em Unidade Básica de Saúde (UBS) “Chico Mendes” e na Unidade de Saúde da Família (USF) “Vida Nova Maracá” do município de Marília –SP, na UBS de Echaporã-SP e no Ambulatório Médico de Especialidade (AME) do Hospital Beneficente Unimar (ABHU/Unimar) da Universidade de Marília (UNIMAR).

Os dados serão obtidos mediante a autorização do paciente após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedeceram aos Critérios de Ética nas Pesquisas com Seres Humanos conforme resolução n. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Os pesquisadores envolvidos neste projeto assinaram o Termo de Confidencialidade se comprometendo a manter sigilo sobre os dados disponibilizados pelos participantes do estudo. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Marília (parecer: 4934839/2021) e pelo Conselho Municipal de Avaliação em Pesquisa (COMAP). Não serão incluídos no estudo pacientes que: não aceitem participar do estudo por meio da assinatura do TCLE; diagnóstico prévio de DM2; e que apresentem deficiência física com mau funcionamento ou paralisia de membros superiores e ou inferiores.

O diagnóstico de DMG e Diabetes na gestação serão realizados com base no TOTG. Em relação ao TOTG, como critério diagnóstico para o DMG serão considerados valores de glicemia ≥ 180 mg/dL após 1 hora ou ≥ 153 mg/dL após 2 horas. Valores de glicemia ≥ 200 mg/dL após 2 horas são considerados para diagnóstico de DM na gestação (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA), 2021a).

As gestantes com diagnóstico de DMG realizaram o monitoramento da glicemia capilar sete dias com quatro medidas por dia. As medidas de glicemia serão realizadas no jejum (acordar) e 1 hora após o café da manhã, almoço e jantar. Os dados de glicemia capilar serão utilizadas para o cálculo da glicemia média, desvio-padrão da glicemia e coeficiente de variação (CV%) da glicemia (SBD, 2020).

Serão obtidos dados clínicos que fazem parte das consultas de rotina que incluem: medidas antropométricas (peso, estatura e circunferência de cintura); idade; tempo de gestação; morbidades; pressão arterial; e exames laboratoriais. Em relação aos exames laboratoriais serão priorizados os dados de glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1C) e perfil lipídico.

O NAF e o comportamento sedentário serão avaliados por meio da versão curta do questionário internacional de atividade física (IPAQ) (FRANCO et al., 2021). O IPAQ será aplicado considerando o período anterior ao início da gestação e para semana anterior a consulta médica de pré-natal de coleta de dados. Será considerado para análise do IPAQ, o tempo em minutos por semana para: caminhada, exercício físico de intensidade moderada, exercício físico de intensidade vigorosa, minutos por semana de tempo sentado e minutos por semana de tempo deitado. A partir do IPAQ o nível de atividade física será categorizado em: sedentário; insuficientemente ativo; ativo; e, muito ativo.

A correlação entre as variáveis quantitativas será analisada pelo teste de Pearson ou teste não paramétrico de Spearman. A relação linear entre as variáveis quantitativas será explorada regressão linear pelo método Enter. O R^2 será analisado para verificar o coeficiente de determinação do percentual de variação explicado pelo modelo. Os pressupostos de multicolinearidade

e homocedasticidade serão verificados. Para todas as análises foi utilizado o software SPSS versão 19.0 for Windows, sendo adotado nível de significância de 5%.

Resultados esperados

Em estudo que analisou o efeito de trinta dias de exercício físico e dieta em gestantes com DMG no segundo e terceiro trimestre de gestação observou valores de glicemia de jejum e TOTG significativamente inferiores ao grupo controle, que realizou somente o tratamento com metformina. Além disto, o grupo com exercício físico e dieta apresentou melhora na adesão e a na satisfação clínica do cuidado materno, cumprindo o autocuidado com maior eficácia e reduzindo os riscos de complicações e parto prematuro (ZHANG; HAN; DONG, 2021).

Em estudo de seguimento longitudinal, que analisou a relação entre o padrão de atividade física e a evolução da gestação foi observado uma redução na quantidade de exercício físico de intensidade moderada e intensa, como aumento do tempo com atividade física de intensidade leve a partir do segundo trimestre de gravidez, o que contribuiu com o aumento da chance de DMG (YONG et al., 2020).

O efeito do tempo de gestação na redução da atividade física e aumento do tempo sedentário têm sido mais evidentes no segundo trimestre de gestação. Além disto, o aumento do tempo sedentário foi relacionado com o aumento da glicemia após 1 hora no TOTG (DOYON et al., 2020)

CONCLUSÃO

A hipótese do estudo é de que um maior nível de atividade física, anterior e durante a gestação, esteja associado a uma menor chance de DGM e DM na gestação, como também em menores valores de glicemia no TOTG em mulheres atendidas em consulta pré-natal entre 24 a 28 semanas de gestação.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. **Diabetes Care**, v. 44, n. Supplement 1, p. S15–S33, 9 jan. 2021a.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. **Diabetes Care**, v. 44, n. Supplement 1, p. S200–S210, 9 jan. 2021b.
- BIASE, N. DI et al. Nutrition , Metabolism & Cardiovascular Diseases Review of general suggestions on physical activity to prevent and treat gestational and pre-existing diabetes during pregnancy and in postpartum. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 29, n. 2, p. 115–126, 2019.
- DOYON, M. et al. Associations of sleep duration, sedentary behaviours and energy expenditure with maternal glycemia in pregnancy. **Sleep Medicine**, v. 65, p. 54–61, jan. 2020.
- EGAN, A. M. et al. Management of Diabetes in Pregnancy. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 12, p. 2734–2746, 2020.
- FRANCO, D. C. et al. Validade das medidas do tempo sentado do questionário IPAQ-versão curta em universitários brasileiros. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 26, p. 1–9, 7 out. 2021.
- GIANNAKOU, K. et al. Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. **PLOS ONE**, v. 14, n. 4, p. e0215372, 19 abr. 2019.
- SBD, S. B. D. D. DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020. [s.l: s.n.]. v. 5
- SBD, S. B. D. D. MONITORAMENTO CONTÍNUO DA GLICOSE NA GESTAÇÃO. **Posicionamento Oficial SBD nº 01/2021.**, 2021.

SOUZA, V. A.; MUSSI, R. F. DE F.; QUEIROZ, B. M. DE. Nível de atividade física de gestantes atendidas em unidades básicas de saúde de um município do nordeste brasileiro. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 27, n. 2, p. 131–137, jun. 2019.

YONG, H. Y. et al. High physical activity and high sedentary behavior increased the risk of gestational diabetes mellitus among women with excessive gestational weight gain: a prospective study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 20, n. 1, p. 597, 7 dez. 2020.

ZHANG, C.; RAWAL, S.; CHONG, Y. S. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? **Diabetologia**, v. 59, n. 7, p. 1385–1390, 10 jul. 2016.

ZHANG, Y.; HAN, Y.; DONG, Q. The effect of individualized exercise prescriptions combined with dietary management on blood glucose in the second-and-third trimester of gestational diabetes mellitus. **American journal of translational research**, v. 13, n. 6, p. 7388–7393, 2021.

Índice

AGOSTINHO JUNIOR, Francisco.....	12
ARANÃO, Ana Luiza De Carvalho.....	07
ARAUJO, Adriano Cressoni.....	37, 63
BARBALHO, Sandra Maria	37
BARBALHO, Sandra Maria	48,53
.....	58, 63
BRIQUEZI, Ana Maria Gonçalves Milla	63
BUCHAIM, Daniela Vieira	25,31
.....	43, 58
BUCHAIM, Rogério Leone	25,31
BUENO, Cleuber Rodrigo de Souza.....	25
CADAMURO, Daiane	67
CASTRO, Marcela V. M	58
CHAGAS, Eduardo Federighi Baisi	07,48
.....	53
CINTRA, Isis Doretto	70
COLA, Paula Cristina	12
COSTA, Isabela Bazzo	12
DETRIACHI, Cláudia Rucco Penteado	07
DEUS, Gabriel Ledis de.....	53
DUARTE, Janaina Costa Marangon	12
FLATO, Uri Adrian Prync	37,67
FREGATO, Luiz Fernando.....	12
GERMAN, Íris Jasmin	31
GUIGUER, Elen Landgraf.....	43
HABER, Jesselina Francisco dos Santos	53,70
HAMZÉ, Abdul Latif.....	25, 30
MARTINS, Helen Dias	07
MARTINS, Isabella Bispo Diaz T.	67
MATTERA, Fernando Otávio Pires	53,70
MELLEM, Luciano Junqueira	53,70
NAKANO, Manuela Simões.....	67
PEDROTI, Mariane Magalhães	12
PEREIRA, Eliana de Souza Bastos Mazuqueli	19
POMINI, Karina Torres	25,31
ROCHA, Ana Luisa Dos Santos	19
RODRIGUES JUNIOR, Sebastiao Julio	31
SANTOS, Letícia Carlucci dos	25
SERVA, Bianca Eduarda Baptistella Mesquita	12
SILVEIRA JUNIOR, Salum Bueno da.....	12
SINATORA, Renata Vargas.....	48
TEIXEIRA, Daniel De Bortoli.....	12, 19
TOFANO, Ricardo José.....	37
ULMANN, Thais de Oliveira e Silva	37
XAVIER, Lorrana de Sousa.....	43
YASUDA, Paulo Vitor Cassaro.....	37

