

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
NÍVEL DE MESTRADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA ODONTOLÓGICA / PERIODONTIA

**EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICO ASSOCIADO
COM SINVASTATINA A 1,2% APLICADA LOCALMENTE EM PACIENTES
COM PERIODONTITE E HIPERLIPIDEMIA – 3 MESES DE
ACOMPANHAMENTO DE UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

LAÍS FERNANDES ROMANATO

Porto Alegre - RS

Março de 2023

LAÍS FERNANDES ROMANATO

**EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICO ASSOCIADO
COM SINVASTATINA A 1,2% APLICADA LOCALMENTE EM PACIENTES
COM PERIODONTITE E HIPERLIPIDEMIA – 3 MESES DE
ACOMPANHAMENTO DE UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Linha de pesquisa:

Biomateriais e técnicas terapêuticas em Odontologia

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica/Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing

Porto Alegre - RS

Março de 2023

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Luiz Jorge Romanato e Edna Fernandes Romanato, meus maiores apoiadores e incentivadores ao longo da minha trajetória. Agradeço por sempre me mostrarem o valor do estudo e a importância de uma jornada acadêmica e por nunca medirem esforços para me proporcionar o melhor e viabilizar meus sonhos.

Agradeço também a toda a minha família, responsável por me dar uma base sólida, construir meus valores e me ensinar a sempre olhar para o próximo e trilhar um caminho de amor e empatia.

Ao meu mestre, professor Cassiano Rösing, agradeço infinitamente por todos os ensinamentos, por todo o apoio, por me transmitir esse amor à odontologia e a periodontia e por acreditar em mim e na construção deste trabalho.

Aos meus colegas de equipe de trabalho, que fizeram com que este projeto de pesquisa saísse do papel, que foram incansáveis e que trabalharam noite e dia ao meu lado para que fizéssemos um trabalho exemplar. Em especial os meus colegas e amigos Wilker Mustafa, idealizador deste projeto e a Stephanie Friedrich, minha parceira do início ao fim deste estudo, agradeço por todo empenho e dedicação.

A vocês, minha eterna gratidão.

RESUMO

OBJETIVO: O presente estudo teve por objetivo avaliar o efeito a curto prazo (3 meses) da sinvastatina aplicada localmente, na cicatrização periodontal de pacientes com hiperlipidemia e periodontite.

METODOLOGIA: Foram incluídos 30 pacientes com idades entre 30 e 75 anos, de ambos os gêneros, com diagnóstico de hiperlipidemia e periodontite.

Como critérios de inclusão, os pacientes deveriam fazer uso de estatinas sistêmicas há pelo menos 3 meses, e ter pelo menos 8 dentes naturais em boca para que fossem incluídos no estudo. Os pacientes foram randomicamente divididos em dois grupos: controle, tratamento periodontal não cirúrgico associado a gel placebo, e teste, tratamento periodontal não cirúrgico associado a gel de estatina 1,2%. Um exame completo foi realizado antes do tratamento periodontal e os parâmetros periodontais avaliados foram Índice de Placa Visível (IPV), Índice Gengival (IG), Fatores Retentivos de Placa (FRP), Profundidade de Sondagem (PS), Sangramento à Sondagem (SS) e Perda de Inserção (PI), além da avaliação de exames sanguíneos para avaliar HDL, LDL, triglicerídeos e colesterol total. Os mesmos exames foram repetidos após 3 meses do término do tratamento.

RESULTADOS: Observou-se uma redução estatisticamente significativa no grupo controle em parâmetros como SS, PS, PI e IG após três meses do término do tratamento periodontal, enquanto no grupo teste a redução observada nos parâmetros em análise não foi significativa. Com relação a análise dos exames sanguíneos também não houve alterações significativas, apenas uma discreta alteração para o exame de HDL no grupo controle após 3 meses de tratamento. Os desfechos analisados não mostraram benefícios ou reduções de parâmetros periodontais ao comparar os participantes do grupo teste com o grupo controle.

CONCLUSÃO: Não foi observado efeito do uso coadjuvante local de gel de sinvastatina a 1,2% no tratamento de periodontite.

Palavras-Chave: Doença Periodontal, Hiperlipidemia, Estatinas

ABSTRACT

BACKGROUND: The present study aimed to evaluate the short-term effect (3 months) of simvastatin, applied locally on periodontal healing of patients with hyperlipidemia and periodontitis.

METHODS: Thirty patients aged between 30 and 75 years of both genders, diagnosed with hyperlipidemia and periodontitis were included.

As inclusion criteria, patients should be using systemic statins for at least 3 months and have at least 8 natural teeth in their mouth to be included in the study. Patients were randomly divided into two groups: control - non-surgical periodontal treatment associated with placebo gel -, and test - non-surgical periodontal treatment associated with 1.2% statin gel. The periodontal parameters evaluated were Visible Plaque Index (IPV), Gingival Index (IG), Plaque Retentive Factors (FRP), Probing Depth (PS), Bleeding on Probing (SS) and Attachment Loss (PI), in addition to the evaluation of blood tests to assess HDL, LDL, triglycerides, and total cholesterol. The same exams were repeated 3 months after the end of treatment.

RESULTS: A statistically significant reduction in the control group in parameters such as SS, PS, PI and IG three months after the end of the periodontal treatment was seen, while in the test group the reduction observed in the parameters under analysis was not statistically significant. Regarding the analysis of blood tests, there were also no significant changes, except for a slight change for the HDL test in the control group after 3 months of treatment. The outcomes analyzed did not show benefits or reductions in periodontal parameters when comparing participants in the test group with the control group.

CONCLUSION: Based on this study, no adjunct effect of local use of 1.2% simvastatin gel was observed in the treatment of periodontitis.

Keywords: Periodontal Disease, Hyperlipidemia, Statins

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMP-2 - Proteína Morfogenética do Osso-2

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

CNS – Conselho Nacional de Saúde

FO – Faculdade de Odontologia

FRP – Fator Retentivo de Placa

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade

IG – Índice Gengival

IHB - Instrução de Higiene Bucal

IL – Interleucinas

IMC – Índice de Massa Corporal

IPV – índice de Placa Visível

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

OPG – Osteoprotegerina

PI – Perda de Inserção

PS – Profundidade de Sondagem

RAP – Raspagem, Alisamento e Polimento

RASUB – Raspagem e Alisamento Radicular Subgengival

SS – Sangramento à Sondagem

TCLE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA	8
2. OBJETIVOS.....	13
3. METODOLOGIA	14
3.1. <i>Desenho experimental</i>	14
3.2. <i>População do estudo</i>	14
3.2.1. <i>CrITÉRIOS de inclusÃO</i>	14
3.2.2. <i>CrITÉRIOS de nÃO inclusÃO</i>	15
3.3. <i>Procedimentos experimentais</i>	15
3.4. <i>Aplicação do gel de estatina e gel placebo</i>	16
3.5. <i>Seleção dos participantes</i>	17
3.6. <i>Avaliações clÍnicas</i>	18
3.7. <i>Calibragem do examinador</i>	19
3.8. <i>Avaliações sanguíneas</i>	19
3.9. <i>Alocação dos participantes em cada grupo</i>	20
3.10. <i>Eventos adversos</i>	20
3.11. <i>Risco e benefícios para os participantes</i>	21
3.12. <i>Acompanhamento dos participantes do estudo e descontinuidade</i>	22
3.13. <i>Cálculo amostral</i>	23
3.14. <i>Análise Estatística e Avaliação de Dados</i>	23
3.15. <i>Considerações Éticas</i>	23
4. RESULTADOS	25
4.1. <i>Dados sociodemográficos</i>	25
4.2. <i>Dados ClÍnicos e Parâmetros Periodontais</i>	26
4.3. <i>Exames SanguÍneos</i>	29
5. DISCUSSÃO	32
6. CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXO A- APROVAÇÃO COMISSÃO DE ÉTICA UFRGS	43
Apêndice A – Cartaz para recrutamento dos participantes	47
Apêndice B – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	48
Apêndice D – Formulário dos exames clÍnicos periodontais.....	53
Apêndice E – Formulário de exames sanguíneos e perfil lipídico.....	54
Apêndice F – Eventos adversos	55

1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

A hiperlipidemia é caracterizada por uma disfunção metabólica que resulta no aumento nos níveis de lipoproteínas no sangue (American Diabetes Association, 2007), sendo considerada como um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares (Sato *et al.*, 2009). As estatinas são reconhecidas como importantes terapias para hiperlipidemia e aterosclerose, sendo também o mecanismo primário e secundário de prevenção às doenças coronarianas, principalmente pela redução da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (Todd and Goa, 1990; Zhou and Liao, 2009). As estatinas são medicamentos envolvidos na inibição da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), que é de suma importância para a produção do colesterol (Baigent *et al.*, 2005). Além de reduzirem os níveis de colesterol sanguíneo, esses fármacos são amplamente utilizados devido a sua excelente tolerabilidade, segurança e baixo custo (Maron *et al.*, 2000).

Atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina e rosuvastatina são alguns exemplos de estatinas disponíveis atualmente no mercado. Um estudo mostrou que, em indivíduos com hiperlipidemia, 10mg, 20mg e 40mg de atorvastatina foram capazes de reduzir significativamente os níveis de colesterol total, quando comparados com doses equivalentes de sinvastatina, pravastatina, lovastatina e fluvastatina (Jones *et al.*, 1998). Adicionalmente, 10 mg de atorvastatina foi capaz de reduzir significativamente os níveis de LDL, quando comparado com diversas doses das outras estatinas utilizadas.

Além dos efeitos hipolipemiantes, as estatinas apresentam o chamado efeito pleiotrópico, que são atividades farmacológicas não relacionadas diretamente com o perfil lipídico, tais como aumento da formação óssea, efeitos antioxidantes e antiinflamatórios, angiogênese e melhorias na função endotelial (Mundy *et al.*, 1999; Mennickent C *et al.*, 2008; Kavalipati *et al.*, 2015). A estimulação de formação óssea pelas estatinas pode ocorrer pelo aumento das produções de proteína morfogenética do osso-2 (BMP-2) (Mundy *et al.*, 1999) e de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), sabidamente conhecido como um estimulador de formação óssea (Maeda *et al.*, 2003). Um estudo com

homens hiperlipidêmicos tratados com atorvastatina por três meses demonstrou um efeito benéfico da estatina sob o metabolismo ósseo na redução da reabsorção óssea e, em menor escala, na estimulação da formação óssea (Majima *et al.*, 2007). A redução da reabsorção óssea parece ocorrer pelo aumento dos níveis de osteoprotegerina (OPG), um potente inibidor da reabsorção óssea, em osteoblastos humanos (Viereck *et al.*, 2005).

Estudos observacionais em humanos têm demonstrado que pacientes com hiperlipidemia e usuários de sinvastatina ou de atorvastatina apresentam densidade óssea mineral significativamente maior do que não usuários de estatina (Hernández *et al.*, 2014; Thabit *et al.*, 2014). Esses estudos não encontraram diferenças estatisticamente significativas para a densidade óssea mineral entre os dois grupos de estatinas. Além disso, um ensaio clínico randomizado demonstrou que, em pacientes de ambos os gêneros com hiperlipidemia e osteopenia, a administração de estatina aumenta significativamente a densidade óssea mineral quando comparados com pacientes que faziam uso de outro grupo farmacológico de medicações (Chuengsamarn *et al.*, 2010). Apesar dessas constatações, uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados concluiu que, em mulheres pós-menopausa, o uso de estatinas não diminui a incidência de fraturas e não alterou significativamente a formação e reabsorção óssea (Yue *et al.*, 2010).

Já os efeitos anti-inflamatórios das estatinas podem ser estimulados pela redução dos níveis de interleucinas-6 (IL-6), IL-8 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) (Ikeda *et al.*, 1999; Sakoda *et al.*, 2006; Sakoda *et al.*, 2007). Os efeitos antioxidantes podem ocorrer pela diminuição da peroxidação lipídica na presença de estatina (Kavalipati *et al.*, 2015).

Na presença de periodontite, há um processo inflamatório destrutivo que ocorre frente à presença do biofilme subgengival. A presença desta doença bucal induz elevações locais e sistêmicas de diversas citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α (Okada and Murakami, 1998). Por outro lado, sabe-se que as elevações séricas dessas citocinas pró-inflamatórias são capazes de produzir alterações no metabolismo lipídico dos indivíduos através do aumento da lipogênese hepática, lipólise dos tecidos adiposos e redução na depuração sanguínea (Iacopino and Cutler, 2000). Todas essas alterações desencadeiam

elevações nos níveis de LDL e triglicerídeos, levando à hiperlipidemia (Iacopino and Cutler, 2000).

Um estudo observacional em humanos reportou que pacientes com hiperlipidemia leve ou moderada apresentaram piores condições periodontais do que pacientes com níveis lipídicos adequados (Fentoglu *et al.*, 2009). Outros estudos reportam que há uma relação entre níveis de colesterol e periodontite (Katz *et al.*, 2001; Katz *et al.*, 2002). Além disso, relações entre periodontite e níveis de triglicerídeos também são encontradas na literatura (Cutler *et al.*, 1999; Morita *et al.*, 2004).

De forma geral, o tratamento periodontal não cirúrgico, composto pelo controle do biofilme subgengival ou raspagem e alisamento radicular subgengival (RASUB) é um dos tratamentos indicados para o tratamento das periodontites (Ramfjord *et al.*, 1975). Nessa temática, a RASUB pode ser realizada de forma isolada ou associada a antimicrobianos ou outros agentes farmacológicos de forma adjuvante.

Tantos os níveis lipídicos elevados quanto a doença periodontal proporcionam aumentos de citocinas pró-inflamatórias (Zhou *et al.*, 2015). Dessa forma, por a terapia periodontal reduzir o perfil inflamatório do indivíduo, acredita-se que ela possa também levar a reduções do perfil lipídico.

O tratamento periodontal não cirúrgico, quando comparado com a realização de uma sessão de raspagem coronária, é capaz de diminuir significativamente os níveis de triglicerídeos e de aumentar os níveis de HDL em pacientes com hiperlipidemia (Fu *et al.*, 2015). Melhorias no perfil lipídico também são reportadas em outros estudos, em pacientes com hiperlipidemia (Tawfig, 2015) e sem hiperlipidemia (Oz *et al.*, 2007). Dessa maneira, alguns autores têm considerado que a terapia periodontal pode ser uma medida adjuvante ao controle da hiperlipidemia.

A literatura também reporta a existência de sítios periodontais com contínuas destruições de tecidos periodontais após o tratamento periodontal. Dessa forma, o tratamento atualmente empregado parece ser insuficiente para reduzir as altas prevalências de doença periodontal em escala global (Dye, 2012).

Em humanos, o uso de sinvastatina em pacientes com periodontite crônica foi avaliado também em estudos observacionais. Foi demonstrado que

pacientes com periodontite e usuários de sinvastatina tiveram 37% menos sítios com profundidade de sondagem >4 mm (Lindy *et al.*, 2008) e menos perda dentária que os indivíduos com periodontite e sem uso de qualquer outra estatina (Cunha-Cruz *et al.*, 2006).

Baseados nessas constatações e no papel da resposta imunológica do hospedeiro, diversos estudos têm sido propostos para explorar novas formas de tratamento e manejo das doenças periodontais. Uma dessas abordagens é a aplicação diretamente na bolsa periodontal de alguma substância farmacologicamente ativa. Essa modalidade terapêutica, em comparação com a administração sistêmica de medicamentos, apresenta diversas vantagens, como maior aceitação pelos pacientes, alta biodisponibilidade do fármaco nos sítios periodontais a uma dose reduzida e menor risco de eventos adversos (Greenstein and Polson, 1998). Um estudo avaliou a concentração de sinvastatina, após única aplicação dessa estatina em gel na bolsa periodontal, em períodos de 2 horas até 30 dias (Pradeep and Thorat, 2010). Apesar das crescentes diminuições em sua concentração ao longo do tempo, 0.22 ± 0.19 µg/ml de sinvastatina ainda foram encontrados após 30 dias.

Uma revisão sistemática com metanálise, com o objetivo de entender se o uso de estatinas no tratamento periodontal não cirúrgico pode trazer ou não benefícios, analisou a eficácia destas quando utilizadas como adjuvantes à terapia periodontal mecânica em comparação ao tratamento periodontal isolado ou associado ao placebo, em pacientes com periodontite crônica/agressiva. Este estudo concluiu que o uso de estatinas melhorou os parâmetros periodontais, e que a sinvastatina apresentou benefícios adicionais em relação a todos os parâmetros avaliados (Muniz *et al.*, 2018). Indo ao encontro deste achado, a literatura mostra que a aplicação local de estatinas em bolsas e defeitos periodontais teria potencial de resultar em uma maior redução da profundidade de sondagem e um ganho de inserção clínica em pessoas saudáveis, fumantes e em pacientes diabéticos (Ambrosio LMB. *et al.*, 2018).

Os estudos também mostram que em pacientes com periodontite estágio III (Papapanou PN *et al.*, 2018) e defeitos ósseos extensos, o uso adjuvante de sinvastatina aplicada localmente em bolsas periodontais, em associação ao tratamento periodontal cirúrgico com reflexão de papila, foi capaz de melhorar

altura óssea interproximal, aumentar o nível de inserção clínica e reduzir profundidade de sondagem quando comparado a terapia periodontal isolada (Kileen et al., 2022).

A literatura tem reportado resultados animadores na administração adjuvante de diversas estatinas aplicadas localmente na bolsa periodontal em indivíduos com periodontite crônica normossistêmicos (Pradeep and Thorat, 2010; Pradeep, Kumari, *et al.*, 2013; Pradeep *et al.*, 2015), diabéticos (Pradeep, Rao, *et al.*, 2013) e fumantes (Rao *et al.*, 2013), com reduções de profundidade de sondagem e ganhos de inserção clínica adicionais quando comparados com os indivíduos que receberam a administração adjuvante de um gel placebo. Além de mostrar que a aplicação local de gel de estatinas, especialmente a sinvastatina, pode ter efeitos anti-inflamatórios importantes e melhorar níveis de inserção clínica a longo prazo (Christiansen *et al.* 2022).

Apesar disso, a grande maioria dos estudos que analisam o efeito das estatinas aplicadas localmente em bolsas periodontais foram realizadas por um mesmo grupo de estudos e estes estudos utilizaram a estatina apenas em um ou poucos sítio periodontais, além de, em sua maioria, avaliarem pacientes normossistêmicos. Dessa forma, estudos adicionais são necessários para que o eventual benefício da utilização tópica das estatinas em desfechos periodontais e sistêmicos seja estabelecido.

2. OBJETIVOS

O objetivo geral do presente estudo foi avaliar o efeito da sinvastatina, aplicada localmente, na cicatrização periodontal de pacientes com hiperlipidemia e periodontite.

Os objetivos específicos desse estudo são:

- Avaliar o efeito a curto prazo (3 meses) da sinvastatina aplicada localmente adjuvante a raspagem e alisamento radicular subgengival nos parâmetros de profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e níveis de inserção, de pacientes com hiperlipidemia e periodontite crônica;
- Avaliar o efeito a curto prazo (3 meses) da sinvastatina aplicada localmente adjuvante a raspagem e alisamento radicular subgengival nos níveis séricos de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicérides, de pacientes com hiperlipidemia e periodontite crônica.

A hipótese do presente estudo, frente à literatura prévia é que o uso local de gel de sinvastatina adicionaria benefícios aos resultados do tratamento periodontal e, também, aos parâmetros sistêmicos estudados.

3. METODOLOGIA

3.1. Desenho experimental

O presente estudo foi desenvolvido como um ensaio clínico randomizado, em centro único, paralelo, duplo-cego e controlado por placebo. O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número de registro RBR-3rjby9.

3.2. População do estudo

Trinta pacientes com hiperlipidemia e periodontite, de ambos os gêneros, foram envolvidos nesse estudo. Inicialmente projetava-se a inclusão de quarenta pacientes, de acordo com o cálculo amostral demonstrado no item 3.15, porém devido à pandemia da COVID-19, que ocorreu no decorrer deste estudo, não foi possível completar o N amostral desejado. O recrutamento dos participantes e a coleta de dados ocorreu de junho de 2017 até dezembro de 2019. Após esta data, o estudo foi pausado, devido à pandemia, e nenhum novo paciente foi incluído. Os voluntários que expressaram interesse em participar do estudo foram selecionados com base nos seguintes critérios:

3.2.1. Critérios de inclusão

Os voluntários foram recrutados de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- Homens e mulheres com idade entre 30 e 75 anos;
- Disponibilidade para participar em todas as fases do estudo;
- Boa saúde geral sistêmica;
- Ter pelo menos 08 dentes permanentes naturais, com exceção dos terceiros molares;
- Ter diagnóstico de periodontite estágio III ou IV de acordo com a nova classificação das doenças periodontais (Papapanou PN, Sanz M, *et al.*);

- Na consulta inicial, reportar o uso sistêmico de qualquer estatina há pelo menos 3 meses.

3.2.2. Critérios de não inclusão

Os voluntários que apresentaram qualquer uma das seguintes características não foram incluídos:

- Presença de bandas ortodônticas qualquer tipo de aparelho ortodôntico fixo;
- Tumor(es) de tecidos moles ou duros da cavidade bucal;
- Uso de antibióticos três meses antes da realização do estudo;
- Mulheres grávidas ou lactantes;
- Diagnóstico de diabetes mellitus descompensada (pacientes com hemoglobina glicada igual ou superior a 6,5%, sem acompanhamento médico e sem fazer uso de medicação para controle); doenças crônicas renais ou que já tenham sofrido algum acidente vascular cerebral;
- Necessitar de uso de quimioprofilaxia antimicrobiana para receber tratamento odontológico;
- Ter realizado tratamento periodontal nos últimos seis meses;
- Ser fumante ou ter parado de fumar há menos de um ano;
- Ter índice de massa corporal ≥ 40 kg/m² medido na consulta inicial

3.3. Procedimentos experimentais

Durante todo o período de realização do estudo, os pacientes seguiram o uso das medicações e recomendações prescritas pelo médico. O tratamento periodontal completo foi empregado em todos os pacientes por periodontista experiente não envolvido no processo de randomização e de avaliações periodontais. Os tratamentos da gengivite e da periodontite foram realizados dentro de um período máximo de 1 mês após a inclusão no estudo, por meio do controle dos biofilmes supragengival e subgengival.

Para o tratamento da gengivite foi realizado o controle do biofilme supragengival, que consiste em raspagem, alisamento e polimento (RAP)

coronários, além de remoção de tecido cariado, selamento ou restauração de cavidades, remoção de restaurações mal adaptadas e raízes residuais. A RAP foi realizada com o uso de Curetas do tipo Gracey, pasta profilática, escova Robson e taça de borracha. Ao final de cada consulta do controle do biofilme supragengival, instruções de higiene bucal (IHB) foram fornecidas para cada paciente, de maneira verbal e individualizadas. Durante essa instrução, o uso de escova multicerdas e creme dental fluoretado foi indicado e demonstrado e, quando necessário, o mesmo ocorreu com o uso de escovas unitufo e interproximais.

Os instrumentos para rotina de higiene oral e o creme dental foram fornecidos aos participantes desse estudo pelos pesquisadores responsáveis de acordo com a necessidade de cada paciente.

Para o tratamento da periodontite foi realizado tratamento periodontal não cirúrgico por meio de raspagem e alisamento subgengival (RASUB). Para a realização desses procedimentos, curetas do tipo Gracey e Pádua-Lima, e limas periodontais do tipo Dunlop e Hirschfeld foram utilizadas. Em cada consulta, um sextante da cavidade bucal foi envolvido, a consulta somente foi encerrada apenas quando todas as superfícies radiculares estavam suficientemente lisas. Durante esta fase do tratamento, IHB foram fornecidas apenas para os pacientes que apresentavam pobre controle de placa.

Após o fim do controle do biofilme subgengival, os pacientes retornaram para consultas mensais até o 3º mês, em que foram realizadas IHB e remoções dos biofilmes supra e subgengivais.

3.4. Aplicação do gel de estatina e gel placebo

No presente estudo, os voluntários foram randomicamente divididos, imediatamente após a sua inclusão no estudo, em grupo teste e controle. O grupo teste recebeu aplicação de gel de sinvastatina após o procedimento de RASUB em todos os dentes tratados para periodontite. O grupo controle recebeu aplicação de gel placebo após o procedimento de RASUB em todos os dentes tratados para periodontite.

Os géis teste e placebo foram desenvolvidos por uma empresa farmacêutica de manipulação da cidade de Porto Alegre. O gel de metilcelulose foi preparado de acordo com o estudo de (Thylin *et al.*, 2002). Este foi considerado como o gel placebo. O gel teste de sinvastatina foi preparado a uma concentração de 1,2% do fármaco. Determinada quantidade de sal de sinvastatina foi adicionada ao gel de metilcelulose e dissolvida completamente para se obter uma substância homogênea do polímero, solvente e fármaco.

As aplicações dos géis placebo e teste foram realizadas após o término de cada consulta de RASUB. Para a aplicação foi realizado isolamento relativo do sextante tratado e aplicação do gel com o auxílio de uma seringa com agulha de ponta romba em todas as superfícies radiculares de todos os dentes que receberam tratamento para a periodontite. Os géis foram aplicados imediatamente após a conclusão da consulta do controle do biofilme subgengival, sem a realização de enxágue, pelo mesmo pesquisador que executou os procedimentos periodontais. Pacientes e pesquisadores foram cegos para o tipo de gel utilizado em cada paciente. Nenhuma aplicação adicional do gel foi realizada após a conclusão de cada consulta do controle do biofilme subgengival. Após a aplicação do gel, os voluntários foram instruídos a não mastigarem fortemente e não realizarem higiene interdental nas áreas tratadas por um período de uma semana.

3.5. Seleção dos participantes

Os participantes da pesquisa eram oriundos dos ambulatórios de clínica odontológica da Faculdade de Odontologia (FO) da UFRGS que apresentavam diagnóstico de periodontite e reportaram o uso de qualquer estatina há pelo menos 3 meses. O recrutamento ocorreu por meio de cartazes fixados nos corredores dos ambulatórios da FO-UFRGS. Os indivíduos que assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), responderam a um questionário de saúde e sociodemográfico, e foram submetidos a um exame odontológico para identificar se enquadravam aos critérios de inclusão e exclusão.

3.6. Avaliações clínicas

As avaliações clínicas foram constituídas por exame periodontal completo, incluindo índice de placa visível, índice gengival, presença de fatores retentivos de placa, profundidade de sondagem, perda de inserção e sangramento à sondagem. Todas as avaliações clínicas foram realizadas pelo mesmo examinador treinado e calibrado. Em todos os exames, cada dente presente, com exceção dos terceiros molares, foi dividido em seis faces, sendo três vestibulares e três linguais, da seguinte maneira: mesiovestibular, mediovestibular, distovestibular, mesiolingual, mediolingual e distolingual. Os exames foram realizados nas consultas inicial (baseline) e de 3 meses.

Para os exames de placa visível e de fatores retentivos de placa, os voluntários receberam isolamento relativo com rolos de algodão. Nesse exame, foi determinada a ausência (escore 0) ou presença (escore 1) de placa visível ou de fatores retentivos de placa em seis faces de todos os dentes presentes, com exceção dos terceiros molares (Ainamo & Bay, 1975).

O índice de Löe-Silness, com escores de zero a três, foi utilizado como índice gengival em todos os dentes presentes (Löe, 1967). Para esse exame, seis faces por dente também foram consideradas. Os escores são:

- Escore 0: ausência de inflamação;
- Escore 1: inflamação leve – pequena mudança na coloração e textura gengival;
- Escore 2: inflamação moderada – vermelhidão, edema, e hipertrofia gengival;
- Escore 3: inflamação severa – significativa vermelhidão e hipertrofia gengival com tendência a sangramento espontâneo.

Para o exame de sangramento à sondagem periodontal, foi determinada a ausência (escore 0) ou presença (escore 1) de sangramento à sondagem em seis faces de todos os dentes presentes, com exceção dos terceiros molares.

Além disso, com o uso de uma sonda periodontal milimetrada modelo Carolina do Norte, a profundidade de sondagem e a perda de inserção também foram determinadas em 6 sítios por dente, de todos os dentes, com exceção de

terceiros molares. A distância, em milímetros, da margem gengival até o fundo da bolsa periodontal/sulco gengival foi medida e correspondeu ao valor da profundidade de sondagem. Já a perda de inserção, correspondeu a distância, em milímetros, da junção cimento esmalte até o fundo da bolsa periodontal/sulco gengival.

3.7. Calibragem do examinador

Um examinador não envolvido na alocação dos participantes para os grupos teste e controle realizou os exames clínico-periodontais de todos os voluntários. O examinador foi treinado por um pesquisador padrão-ouro, para todos os índices periodontais utilizados nesse estudo. O examinador também foi calibrado para os parâmetros de profundidade de sondagem e perda de inserção. A calibração intra e inter examinador ocorreu com a realização de dois exames sucessivos, com intervalo de pelo menos uma hora entre cada exame, dos três parâmetros periodontais citados. A calibração foi realizada por meio de exames de 10 voluntários (25% da amostra inicial estimada) que não foram incluídos na amostra final do presente estudo. Para esses parâmetros, um kappa ponderado de pelo menos 0,8 foi considerado adequado com variação de ± 1 mm. Para a calibração intraexaminador foi obtido um kappa ponderado de 0,91 para os exames de PS e de 0,84 para os exames de PI, enquanto na calibração interexaminador foi obtido 0,91 para PS e 0,81 para PI. A reprodutibilidade ao longo do estudo foi acessada a cada seis meses e sempre apresentou resultados superiores a 0,80.

3.8. Avaliações sanguíneas

Amostras sanguíneas foram coletadas para mensurar os níveis sanguíneos de hemoglobina glicada, triglicerídeos, colesterol total, LDL e HDL. As amostras foram coletadas após 12 horas de jejum por meio da veia ante cubital. Os níveis séricos lipídicos foram determinados por meio de método enzimáticos de rotina. Semelhantemente às avaliações clínicas, os níveis lipídicos dos voluntários do presente estudo foram mensurados na consulta inicial e novamente após 3 meses da conclusão do tratamento periodontal. A coleta e os

exames sanguíneos foram realizados no Instituto de Cardiologia de Porto Alegre. Os voluntários foram requisitados a se deslocarem até o local para a realização da coleta de sangue, e os seus deslocamentos foram recompensados pelos pesquisadores. Os resultados desses exames foram anotados em um formulário específico.

3.9. Alocação dos participantes em cada grupo

Os participantes desse estudo foram randomicamente alocados em dois grupos experimentais. Tanto participantes quanto os pesquisadores envolvidos no tratamento, exames clínicos e radiográficos permaneceram cegos para o grupo de alocação durante todo o estudo.

Os participantes foram numerados, como forma de identificação, cronologicamente de 01 a 30 à medida que foram incluídos no estudo. Os números de identificação foram previamente randomizados por uma lista randômica gerada por computador. A randomização foi realizada através do site randomizer.org e foi realizada em blocos de diferentes tamanhos.

Os números, juntamente com a terapia a ser empregada, foram guardados em envelopes opacos e selados pelo pesquisador responsável pela randomização. Durante todo o estudo, apenas este pesquisador teve acesso a esses envelopes.

3.10. Eventos adversos

No início de cada consulta clínica, o participante foi questionado a respeito da ocorrência de eventos adversos. Além disso, o periodontista responsável pelo tratamento verificou, após cada consulta, clinicamente a presença de evento adverso. Prurido, e vermelhidão na área de aplicação são os eventos adversos que eram esperados que pudessem ocorrer com a aplicação do gel.

3.11. Risco e benefícios para os participantes

Os participantes do presente estudo foram beneficiados diretamente pelo tratamento periodontal completo. A modalidade terapêutica periodontal não cirúrgica é bem estabelecida na literatura para pacientes com doença periodontal destrutiva (Lindhe *et al.*, 1984; Pedrazzoli *et al.*, 1991), sendo considerada padrão ouro para o tratamento da doença. Nesse estudo, um gel placebo e outro teste, com sinvastatina, foram utilizados. Estudos clínicos demonstraram o benefício do uso de géis de sinvastatina na cicatrização dos tecidos periodontais (Pradeep and Thorat, 2010; Pradeep *et al.*, 2012; Rao *et al.*, 2013). Foi planejado que em caso de os resultados do tratamento local com sinvastatina serem significativamente melhores do que o tratamento do grupo placebo e esses pacientes viessem a necessitar de nova intervenção periodontal, o tratamento teste seria fornecido para o grupo controle, o que não ocorreu.

Dos riscos em potencial, nenhum evento adverso era esperado para os dois tipos de géis utilizados, conforme diversos estudos na literatura apontam. Entretanto, a terapia periodontal mecânica convencional poderia acarretar alguns eventos indesejáveis, como hipersensibilidade dentinária. Para essa condição, tratamentos dessensibilizantes são propostos na literatura, então foi estabelecido que caso essa condição fosse relatada por algum voluntário ou percebida pelo pesquisador, a terapia adequada, com o uso de verniz de flúor (Duraphat, Colgate-Palmolive), seria empregada.

Durante a realização dos exames de sangue, o participante poderia sentir desconforto no local da coleta e havia, ainda, a possibilidade de ocorrer hematomas. Contudo, esses efeitos são passageiros, e a equipe de pesquisa esteve sempre à disposição dos participantes para quaisquer esclarecimentos sobre esse momento da pesquisa. Os pacientes foram informados, no início do tratamento, inclusive no TCLE desses prováveis eventos adversos.

3.12. Acompanhamento dos participantes do estudo e descontinuidade

Todos os sujeitos que receberam um número pelos processos de randomização foram acompanhados de acordo com o seguinte protocolo:

Os sujeitos foram considerados como tendo completado o estudo ao serem reavaliados no exame de três meses após o término do tratamento. Os sujeitos foram considerados como perda de seguimento somente em casos em que nenhum contato foi estabelecido durante a finalização do estudo, havendo, portanto, informações insuficientes para determinar o estado do sujeito.

Esforços foram fortemente realizados para determinar as razões pelas quais o voluntário não retornou para as visitas necessárias ou os motivos de sua retirada do estudo, incluindo contatos telefônicos. Os voluntários saíram do estudo em casos que qualquer uma das seguintes situações aconteceu:

1. Participante que falhou em comparecer às consultas para avaliações clínicas;
2. Participante que foi tratado, durante o período do estudo, com medicações que possam interferir com os parâmetros em análise do estudo;
3. Participante que foi atendido por algum serviço de emergência odontológica ou médica e que possa interferir nas análises do presente estudo;
4. Participante que desenvolveu reações adversas sérias. Neste caso, o investigador, imediatamente, registrou as informações no Formulário de Reações Adversas.
5. Casos em que o participante decidiu terminar sua participação no estudo, independentemente da razão;
6. Participante que descontinuou seu tratamento ou foi realocado.

Se um sujeito se retirou antes do término de todas as consultas determinadas para o estudo, as razões para a descontinuidade prematura foram documentadas e reportadas no fluxograma do estudo.

3.13. Cálculo amostral

O cálculo amostral para o presente foi baseado em outro estudo com metodologia similar (Rao *et al.*, 2013). Foi assumida uma diferença de profundidade de sondagem no grupo teste, aos três meses, de $2,3 \pm 1,06$ mm no grupo teste e $1,23 \pm 1,01$ mm no grupo controle. Com poder do teste de 80% e nível de significância de 5%, chegou-se ao número de 16 voluntários por grupo. Com uma taxa de atrição de+ aproximadamente 20%, 4 indivíduos foram adicionados em cada grupo. Ao final, 40 voluntários eram esperados que fossem incluídos no presente estudo, contudo o estudo foi realizado com 30 pacientes ao todo, sendo 1 excluído por efeito adverso.

3.14. Análise Estatística e Avaliação de Dados

Uma análise por protocolo foi realizada, utilizando apenas os dados dos participantes que compareceram na visita do mês 3 de acompanhamento. A distribuição dos dados das variáveis contínuas foi avaliada por meio dos testes de Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro Wilk, tendo sido observada uma distribuição simétrica. Assim, essas variáveis foram apresentadas por meio de suas médias e seus respectivos desvios padrões. Calculou-se também as diferenças médias observadas entre a consulta inicial e a do terceiro mês para todas as variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram apresentadas pelas suas frequências de distribuição.

Os grupos experimentais foram comparados por meio do Teste-t para amostras independentes, para as variáveis contínuas, e qui-quadrado para as variáveis categóricas. As comparações dentro de cada grupo experimental foram realizadas por meio do Teste-t para amostras pareadas. Em todas essas análises, o valor de $p < 0,05$ foi estabelecido para a significância estatística.

3.15. Considerações Éticas

Aprovação pelo Comitê de Ética da UFRGS

Essa pesquisa segue as condições estabelecidas na Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). A aprovação pelo CEP- UFRGS foi obtida

antes do início de qualquer atividade do estudo. O estudo foi conduzido em concordância com as normas de “boas práticas clínicas”. Todos os voluntários de pesquisa assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O mesmo formulário foi também assinado pelo pesquisador responsável, aceitando também suas responsabilidades.

4. RESULTADOS

Os dados analisados são referentes aos exames realizados antes e três meses após o término do tratamento periodontal. Ao longo do período de realização do estudo foram recrutados 30 pacientes, e, após a randomização, 15 pacientes foram designados para o grupo teste, e 15 pacientes designados para o grupo controle. Contudo, para a presente análise de dados, 26 pacientes foram analisados, pois quatro pacientes ficaram inviabilizados para análise neste período. Destes, apenas um foi excluído do estudo por apresentar efeito adverso – reação local ao gel de estatina. O paciente com efeito adverso apresentou leve edema na região tratada e supuração, contudo foi acompanhado pela equipe do estudo e recebeu antibioticoterapia durante 7 dias. Neste período, não foram observados sinais de edema ou inflamação/infecção local relacionadas ao efeito adverso. Já os outros três pacientes (um paciente do grupo controle e dois do grupo teste), não retornaram no período correto para realizar o acompanhamento de três meses após o término do tratamento. Sendo assim, os dados analisados são de 14 pacientes no grupo controle e 12 pacientes do grupo teste.

4.1. Dados sociodemográficos

Na Tabela 1 estão representados os dados sociodemográficos, onde é possível observar uma homogeneidade entre os grupos, sem diferenças significativas quanto às variáveis sexo, idade, dentes presentes, exposição ao fumo e IMC.

Tabela 1.

Variável		Controle (n=14)	Teste (n=12)	Valor de p
Sexo	Masculino – n (%)	5 (35,7)	5 (41,7)	1,000 α
	Feminino – n (%)	9 (64,3)	7 (58,3)	
Idade	Média\pmDP	64,07 \pm 8,65	67,00 \pm 6,54	0,347#

Dentes presentes	Média±DP	22,29±3,04	20,33±5,61	0,272#
Exposição ao fumo	Não-fumante – n (%)	7 (50,0)	9 (75,0)	0,248 α
	Ex-fumante – n (%)	7 (50,0)	3 (25,0)	
IMC	Média±DP	30,22±4,54	28,74±4,70	0,454#
	Ausente	1	2	

Legenda: α teste exato de Fisher; # teste-t para amostras independentes.

4.2. *Dados Clínicos e Parâmetros Periodontais*

A análise dos dados clínicos e parâmetros periodontais como IPV, IG, FRP, PS, PI e SS estão representados na Tabela 2. É possível observar que os grupos foram bastante homogêneos em quase todos os desfechos avaliados, não havendo nenhuma diferença significativa entre os grupos na consulta inicial.

Com relação aos dados de IPV, é possível observar que houve uma redução ao se comparar os exames iniciais com os exames de acompanhamento de três meses dentro do próprio grupo, sendo que no grupo controle observa-se uma redução significativa de 76,61±19,08% para 51,98±19,59% (p=0,001), enquanto no grupo teste uma redução de 67,26±26,81% nos exames iniciais para 49,77±22,25% após 3 meses (p=0,084). Contudo, entre os grupos não houve diferença estatisticamente significativa, resultando em uma diferença média de IPV de 24,64±18,44% no grupo controle e de 17,50±31,92% no grupo teste (p=0,484). Resultados similares podem ser encontrados para o FRP.

Entretanto, com relação os dados de IG, é possível observar uma diferença média significativa ao analisarmos a diferença média entre os grupos, onde ocorreu uma significativa maior diminuição no grupo controle (p=0,013).

Ao se analisar PS e PI, pode-se observar que o grupo controle obteve os melhores resultados, com reduções significativas para ambos os índices após o tratamento periodontal (para PS p=0,004 e para PI p=0,005). Contudo, no grupo teste, não foram observadas reduções estatisticamente significativas após o tratamento periodontal e aplicação do gel de estatina local quando observados

os dados de PI ($p=0,104$), apenas uma redução significativa na média de PS ($p=0,023$). Apesar desses resultados, na comparação entre os grupos, não foram verificadas diferenças significativas para as médias aos 3 meses ($p=0,545$ [para PS] e $p=0,156$ [para PI]) ou para diferença média ($p=0,359$ [para PS] e $p=0,365$ [para PI]) desses parâmetros. Na análise de dados de SS, foi observada diferença significativa somente para o grupo controle ($p=0,005$). Dentro do grupo teste, não foi verificada uma redução significativa no acompanhamento de três meses após o tratamento ($p=0,158$), e, entre os grupos também não houve redução na diferença média ($p=0,181$ [aos 3 meses] e $p=0,103$ [diferença média]).

Tabela 2.

Variável		Controle (n=14)	Teste (n=12)	Valor de
IPV inicial (%)	Média±DP	76,61±19,08	67,26±26,81	0,311#
IPV 3 meses (%)	Média±DP	51,98±19,59	49,77±22,25	0,790#
		P<0,001&	P=0,084&	
Diferença média IPV (baseline – 3 meses) (%)	Média±DP	24,64±18,44	17,50±31,92	0,484#
IG inicial	Média±DP	1,72±0,34	1,52±0,40	0,193#
IG 3 meses	Média±DP	1,33±0,25	1,49±0,30	0,147#
		P=0,002&	0,648&	
Diferença média IG (baseline – 3 meses)	Média±DP	0,39±0,38	0,04±0,27	0,013#
FRP inicial	Média±DP	13,06±17,64	6,74±10,85	0,292#
FRP 3 meses	Média±DP	3,37±5,07	1,53±2,56	0,267#
		P=0,069&	P=0,109&	

Diferença média FRP (baseline – 3 meses)	Média±DP	9,69±18,28	5,20±10,33	0,460#
PS inicial	Média±DP	2,71±0,59	2,48±0,43	0,263#
PS 3 meses	Média±DP	2,34±0,39	2,24±0,29	0,454#
		P=0,004&	P=0,023&	
PS (diferença média baseline – 3 meses)	Média±DP	0,37±0,39	0,24±0,31	0,359#
PI inicial	Média±DP	3,21±0,85	3,62±0,82	0,226#
PI 3 meses	Média±DP	2,96±0,87	3,47±0,90	0,156#
		P=0,005&	P=0,104&	
PI (diferença média baseline – 3 meses)	Média±DP	0,25±0,28	0,15±0,29	0,365#
SS inicial	Média±DP	76,77±16,62	70,36±18,87	0,366#
SS 3 meses	Média±DP	52,03±16,39	61,67±19,27	0,181#
		P=0,005&	P=0,158&	
SS (diferença média baseline – 3 meses)	Média±DP	24,74±27,07	8,70±19,88	0,103#

Legenda: # teste-t para amostras independentes; & teste-t para amostras dependentes (comparação DENTRO do grupo).

Valores negativos da diferença média significam que houve aumento do desfecho do baseline para acompanhamento de 3 meses.

4.3. Exames Sanguíneos

Na tabela 3 são apresentados os dados referentes aos exames sanguíneos realizados antes e após 3 meses do tratamento periodontal. Ao analisar os dados coletados, é possível observar que não houve diferenças significativas entre a grande maioria dos exames, sendo que hemoglobina glicada, colesterol total, LDL e triglicerídeos não mostram alterações estatisticamente significantes entre os grupos. O único dado em que se obteve uma discreta alteração foi para o exame de HDL no grupo controle, onde foi observada uma redução de $49,93 \pm 12,77$ nos exames iniciais para $45,77 \pm 9,91$ após 3 meses ($p=0,03$). Contudo, na análise entre grupos, este dado não mostra alterações significativas.

Tabela 3.

Variável		Controle (n=14)	Teste (n=12)	Valor de p
Hemoglobina glicada inicial (%)	Média±DP	5,61±0,21	5,64±0,36	0,814#
	Dados ausentes	2	1	
Hemoglobina glicada 3 meses (%)	Média±DP	5,59±0,30	5,82±0,37	0,122#
	Dados ausentes	2	1	
Diferença média hemoglobina glicada (baseline – 3 meses) (%)	Média±DP	0,06±0,24	-0,17±0,27	0,041#
	Dados ausentes/ imputados	2	1	
Colesterol total inicial (mg/dl)	Média±DP	183,29±34,22	165,33±37,03	0,221#
Colesterol total 3 meses (mg/dl)	Média±DP	177,39±34,64	1750,00±39,38	0,876#

	Dados ausentes	1	1	
		P=0,681&	P=0,433&	
Diferença média colesterol total (baseline – 3 meses) (mg/dl)	Média±DP	2,00±17,12	-5,64±22,90	0,360#
	Dados ausentes/ imputados	1	1	
HDL inicial (mg/dl)	Média±DP	49,93±12,77	56,75±15,66	0,233#
HDL 3 meses (mg/dl)	Média±DP	45,77±9,91	57,55±22,08	0,125#
	Dados ausentes	1	1	
		P=0,033&	P=0,954&	
Diferença média HDL (baseline – 3 meses) (mg/dl)	Média±DP	1,85±2,76	-0,18±10,17	0,496#
	Dados ausentes/ imputados	1	1	
LDL inicial (mg/dl)	Média±DP	105,61±26,36	86,32±26,54	0,076#
LDL 3 meses (mg/dl)	Média±DP	136,57±112,46	93,25±25,71	0,226#
	Dados ausentes	1	1	
		P=0,315&	P=0,432&	
Diferença média LDL (baseline – 3 meses) (mg/dl)	Média±DP	-33,45±115,03	-4,82±19,52	0,425#
	Dados ausentes/ imputados	1	1	
Triglicerídeos inicial (mg/dl)	Média±DP	139,00±50,89	110,92±35,78	0,123#
Triglicerídeos 3 meses (mg/dl)	Média±DP	147,08±66,71	121,36±39,50	0,275#
	Dados ausentes	1	1	

		P=0,757&	P=0,672&	
Diferença média	Média±DP	-3,69±42,04	-4,09±31,13	0,980#
Triglicerídeos	Dados ausentes/	1	1	
(baseline – 3	imputados			
meses) (mg/dl)				

Legenda: # teste-t para amostras independentes; & teste-t para amostras dependentes (comparação DENTRO do grupo).

5. DISCUSSÃO

Este ensaio clínico randomizado controlado por placebo avaliou o efeito da sinvastatina, aplicada localmente na cicatrização periodontal de pacientes com hiperlipidemia e periodontite. Alguns estudos realizados e reportados na literatura até o momento observaram o efeito do gel de sinvastatina em defeitos pontuais em bolsas periodontais, avaliando apenas um ou poucos sítios. Nestes estudos, o resultado da aplicação foi positivo, e os pacientes que receberam a aplicação do gel de estatina local obtiveram reduções de profundidade de sondagem e ganhos de inserção clínica adicionais (Pradeep and Thorat, 2010;). Entretanto, os resultados promissores advêm, na sua maioria de um mesmo grupo. Nesse sentido, a revisão sistemática da literatura conduzida por Muniz et al (2018) recomendou a realização de estudos primários adicionais.

O presente estudo buscou a aplicação do gel de estatina em todos os sítios e bolsas periodontais, ampliando assim a área e a quantidade de gel utilizado em comparação com outros modelos experimentais utilizados, e os desfechos analisados não mostraram benefícios ou reduções de parâmetros periodontais quando comparados os pacientes do grupo teste com o grupo controle. Pelo contrário, os parâmetros periodontais onde se observou uma redução estatisticamente significativa foram observados no grupo controle. Neste grupo foi possível observar uma redução importante nos índices de SS, PS, PI e IG após três meses do término do tratamento periodontal, enquanto no grupo teste a redução observada nos parâmetros em análise não foi significativa. De maneira alguma esses resultados desafiam os achados de outros grupos até aqui com suposta indicação de que o uso local de estatinas teria efeito negativo. Somente é digno de nota que não foram observadas diferenças que justifiquem uma conclusão de que haveria efeito deletério do gel.

Um estudo recente concluiu que a sinvastatina aplicada localmente apresenta atividade antimicrobiana e anti biofilme contra bactérias orais e pode contribuir para o controle da disbiose, podendo ser considerada como adjuvante no tratamento da periodontite (Parolina de Carvalho RD et al., 2022). Entretanto, os dados analisados neste estudo clínico colocam em dúvida o efeito antimicrobiano desta substância e a capacidade de redução de biofilme, tendo em vista que os dados de IPV e IG analisados não sofreram uma redução

significativa quando comparamos os dois grupos (teste e controle), apenas observa-se uma redução dentro dos próprios grupos quando comparado o exame inicial com o exame realizado após três meses. Entretanto, também é importante ressaltar que o padrão de controle do biofilme supragengival obtido neste estudo não foi de alta qualidade. Após o tratamento periodontal, espera-se redução do processo inflamatório local, resultando em uma melhora de todos os parâmetros clínicos periodontais. Ressalta-se que os potenciais benefícios suscitados pela literatura estariam vinculados ao processo inflamatório e não ao efeito antimicrobiano. (Muniz et al., 2018).

Todos os pacientes analisados neste ensaio clínico fazem uso de estatinas sistêmicas e, atualmente, verificam-se na literatura alguns estudos observacionais que indicam que pacientes que fazem uso sistêmico de estatinas apresentam uma melhor condição periodontal quando comparados a pacientes com hiperlipidemia não controlada (Fentoglu *et al.*, 2009). Sendo assim, o fato de os participantes já estarem em uso de alguma estatina sistêmica poderia influenciar o desfecho clínico, fazendo com que a aplicação do gel local de estatina não fosse o suficiente para adicionar reduções de parâmetros clínicos e periodontais estatisticamente significativos se comparado aos pacientes que receberam gel placebo, tendo em vista que estes pacientes já possuem um efeito sistêmico da droga. Este fato também pode ser uma justificativa para a diferença dos resultados encontrados neste estudo quando comparados a outros ensaios clínicos randomizados que observaram melhoras significativas nos parâmetros periodontais como PS, PI e IG com a aplicação local do gel de estatina (Killeen AC, *et al.*, 2022), pois nestes estudos foram selecionados pacientes normossistêmicos, que não necessariamente deveriam fazer uso de estatinas orais. Assim, a aplicação local do fármaco pode proporcionar resultados clínicos diferentes em pacientes que fazem ou não o uso sistêmico.

Uma revisão sistemática realizada avaliou o efeito local e/ou sistêmico do uso de estatinas sobre os tecidos periodontais e a metanálise confirmou um benefício significativo do uso local e sistêmico de estatina em termos de nível de osso alveolar, contudo, regeneração periodontal completa nunca foi observada e o estudo também relatou alguns efeitos adversos locais graves com o uso das estatinas (Bertl K, *et al.*, 2017). Durante o período de acompanhamento de três meses do presente estudo, não foi realizada a análise radiográfica de parâmetros

ósseos dos pacientes tratados, assim, não foi possível analisar se houve ou não ganho de tecido ósseo local nos defeitos periodontais onde o gel foi aplicado. Esses resultados serão avaliados posteriormente.

Com relação ao gel de estatina, a literatura também apresenta algumas divergências sobre qual seria a melhor opção ou concentração para melhores resultados. Um estudo relatou que o uso local de estatinas como adjuvante ao tratamento periodontal seria capaz de trazer benefícios e melhora nos parâmetros periodontais. Entretanto, mostram que a Rosuvastatina pode ser melhor em relação a resolução de defeitos intraósseos em comparação as demais estatinas (Cao *et al.*, 2019). No presente estudo foi escolhida, dentre as estatinas, a sinvastatina, justamente pelos resultados encontrados na revisão sistemática de Muniz *et al* (2018), que indicaram que esta foi, na metanálise, a única estatina que demonstrou efeitos positivos estatisticamente significativos. Neste ensaio clínico, o gel teste de sinvastatina foi preparado a uma concentração de 1,2% do fármaco de acordo com os relatos já presentes na literatura, e não foi possível observar uma melhora significativa dos parâmetros clínicos e periodontais quando comparado ao grupo que fez uso do gel placebo.

O presente estudo apresenta fortalezas e limitações. Trata-se de ensaio clínico randomizado delineado dentro de paradigmas contemporâneos de investigação. Entretanto, a pandemia da COVID-19 interrompeu o bom andamento do estudo que, de acordo com a expectativa inicial seria realizado com 40 pacientes. Assim, 30 indivíduos foram incluídos e os resultados, nesse sentido, podem ter limitação de validade externa e eventuais diferenças estatisticamente significativas podem não ter sido observadas pelo número inferior ao planejado.

Também é importante lembrar que os critérios de inclusão do estudo diferem de outros da literatura, uma vez que os participantes já eram usuários de estatina sistêmica, o que já pode refletir nos potenciais efeitos desses medicamentos no organismo e no periodonto. A ausência de uma melhora significativa em parâmetros periodontais com a aplicação local do gel de estatina pode ser explicada devido ao uso sistêmico do fármaco nestes pacientes, que resultaria numa efetividade reduzida da aplicação local. Por isso, a eventual extrapolação de resultados deve ser realizada para esse tipo de pacientes.

Também é digno de nota que no presente estudo ex-fumantes há mais de um ano foram incluídos. Esse período é provavelmente suficiente para que os malefícios do fumo não estejam ainda presentes prejudicando o processo cicatricial. Assim, as conclusões obtidas devem ser relativizadas dentro das características metodológicas do estudo e a continuidade das investigações na temática é recomendada.

6. CONCLUSÃO

Com base nos resultados analisados neste ensaio clínico randomizado, não se observou efeito do uso adjuvante local de gel de sinvastatina a 1,2% no tratamento de periodontite em indivíduos com hiperlipidemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ainamo, J.; Bay, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int Dent J**, v. 25, n.4, p. 229-235, 1975.

Ambrósio LMB, Rovai ES, Sendyk DI, Holzhausen M, Pannuti CM. Does the adjunctive use of statins provide additional benefits to nonsurgical periodontal treatment? A systematic review and meta-analysis. **J Periodontal Res**. 2018.American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2007. **Diabetes Care**, v. 30 Suppl 1, p. S4-S41, 2007.

Baigent, C. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. **Lancet**, v. 366, n. 9493, p. 1267-1278, 2005.

Bertl K, et al. Statins in nonsurgical and surgical periodontal therapy. A systematic review and meta-analysis of preclinical in vivo trials. **J Periodontal Res**. 2018 Jun;53(3):267-287.

Cao R, et, al. Efficacy of locally-delivered statins adjunct to non-surgical periodontal therapy for chronic periodontitis: a Bayesian network analysis. **BMC Oral Health**. 2019 Jun 13;19(1):105.

Christiansen DL, Killeen AC, Ramer-Tait A, Hattervig RL, Nawshad A, Beede K, Samson KK, Reinhardt RA. Local simvastatin and inflammation during periodontal mini-flap wound healing: Exploratory results. **J Periodontol**. 2022

Chuengsamarn, S. et al. Effects of statins vs. non-statin lipid-lowering therapy on bone formation and bone mineral density biomarkers in patients with hyperlipidemia. **Bone**, v. 46, n. 4, p. 1011-5, 2010.

Cunha-Cruz, J. et al. Statin use and tooth loss in chronic periodontitis patients. **J Periodontol**, v. 77, n. 6, p. 1061-6, 2006.

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

Dye, B. A. Global periodontal disease epidemiology. **Periodontol** 2000, v. 58, n. 1, p. 10-25, 2012.

Eke, P. I. et al. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. **J Periodontol**, v. 83, n. 12, p. 1449-54, 2012.

Fentoglu, O. et al. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. **J Periodontol**, v. 80, n. 2, p. 267-73, 2009.

Fu, Y. W. et al. Effects of periodontal therapy on serum lipid profile and proinflammatory cytokines in patients with hyperlipidemia: a randomized controlled trial. **Clin Oral Investig**, v. 20, n. 6, p. 1263-1269, 2015.

Greenstein, G.; Polson, A. The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: A comprehensive review. **Journal of Periodontology**, v. 69, n. 5, p. 507-520, 1998.

Hernández, J. L. et al. Bone mineral density in statin users: a population-based analysis from a Spanish cohort. **J Bone Miner Metab**, v. 32, n. 2, p. 184-91, 2014.

Iacopino, A. M.; Cutler, C. W. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. **J Periodontol**, v. 71, n. 8, p. 1375-84, 2000.

Jones, P. et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). **Am J Cardiol**, v. 81, n. 5, p. 582-7, 1998.

Katz, J.; Chaushu, G.; Sharabi, Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 28, n. 9, p. 865-8, 2001.

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

Kavalipati, N. et al. Pleiotropic effects of statins. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 19, n. 5, p. 554-62, 2015.

Killeen AC, et al. Effect of locally applied simvastatin on clinical attachment level and alveolar bone in periodontal maintenance patients: A randomized clinical trial. **J Periodontol**. 2022 Nov;93(11):1682-1690.

Lindhe J. et al. Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 11, n. 7, p. 448-58, 1984.

Lindy, O. et al. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. **BMC Oral Health**, v. 8, n. 1, 2008.

Löe, H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. **J Periodontol**, v. 38, n.6, 610-616, 1967.

Maeda, T.; Kawane, T.; Horiuchi, N. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. **Endocrinology**, v. 144, n. 2, p. 681-692, 2003.

Majima, T. et al. Short-term effects of atorvastatin on bone turnover in male patients with hypercholesterolemia. **Endocrine Journal**, v. 54, n. 1, p. 145-151, 2007.

Maron, D. J.; Fazio, S.; Linton, M. F. Current perspectives on statins. **Circulation**, v. 101, n. 2, p. 207-13, 2000.

Mennickent C, S. et al. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. **Rev Med Chil**, v. 136, n. 6, p. 775-82, 2008.

Morita, M. et al. Relationship between blood triglyceride levels and periodontal status. **Community Dent Health**, v. 21, n. 1, p. 32-6, 2004.

Mundy, G. et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. **Science**, v. 286, n. 5446, p. 1946-9, 1999.

Muniz FWMG, et al. The effect of statins on periodontal treatment-a systematic review with meta-analyses and meta-regression. **Clin Oral Investig**. 2018 Mar;22(2):671-687

Okada, H.; Murakami, S. Cytokine expression in periodontal health and disease. **Crit Rev Oral Biol Med**, v. 9, n. 3, p. 248-66, 1998.

Oz, S. G. et al. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia. **Southern Medical Journal**, v. 100, n. 7, p. 686-691, 2007.

Parolina de Carvalho RD, et al. Statins and oral biofilm: Simvastatin as a promising drug to control periodontal dysbiosis. **Oral Dis**. 2022 Nov 23

Papapanou PN, Sanz M, et al., Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **J Periodontol**. 2018

Pedrazzoli, V. et al. Effect of surgical and non-surgical periodontal treatment on periodontal status and subgingival microbiota. **J Clin Periodontol**, v. 18, n. 8, p. 598-604, 1991.

Pradeep, A. R. et al. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2-mg simvastatin in the treatment of individuals with Class II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. **J Periodontol**, v. 83, n. 12, p. 1472-9, 2012.

Pradeep, A. R. et al. Efficacy of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized double-masked controlled clinical trial. **J Periodontol**, v. 84, n. 1, p. 24-31, 2013.

Pradeep, A. R. et al. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2% atorvastatin in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. **J Periodontol**, v. 84, n. 7, p. 871-9, 2013.

Pradeep, A. R. et al. Efficacy of locally delivered 1.2% rosuvastatin gel to non-surgical treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. **J Periodontol**, v. 86, n. 6, p. 738-45, 2015.

Pradeep, A. R.; Thorat, M. S. Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. **J Periodontol**, v. 81, n. 2, p. 214-22, 2010.

Ramfjord, S. P. et al. Results following three modalities of periodontal therapy. **J Periodontol**, v. 46, n. 9, p. 522-6, 1975.

Rao, N. S. et al. Simvastatin local drug delivery in smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. **Aust Dent J**, v. 58, n. 2, p. 156-62, 2013.

Sakoda, K. et al. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells. **J Dent Res**, v. 85, n. 6, p. 520-3, 2006.

Sakoda, K.; Yamamoto, M.; Neigishi, Y. Anti-inflammatory effects of Simvastatin on Human oral cells. **J Inflamm Regen**, v. 27, n. 2, p. 107-111, 2007.

Satoh, H. et al. Lower high-density lipoprotein cholesterol is a significant and independent risk for coronary artery disease in Japanese men. **J Atheroscler Thromb**, v. 16, n. 6, p. 792-8, 2009.

Tawfig, A. Effects of non-surgical periodontal therapy on serum lipids and C-reactive protein among hyperlipidemic patients with chronic periodontitis. **J Int Soc Prev Community Dent**, v. 5, n. Suppl 1, p. S49-56, 2015.

Thabit, A. et al. Effect of simvastatin and atorvastatin on serum vitamin d and bone mineral density in hypercholesterolemic patients: a cross-sectional study. **J Osteoporos**, v. 2014, p. 468397, 2014.

Thylin, M. R. et al. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. **J Periodontol**, v. 73, n. 10, p. 1141-8, 2002.

Todd, P. A.; Goa, K. L. Simvastatin: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential in Hypercholesterolaemia. **Drugs**, v. 40, n. 4, p. 583-607, 1990.

Viereck, V. et al. Atorvastatin stimulates the production of osteoprotegerin by human osteoblasts. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 96, n. 6, p. 1244-1253, 2005.

Yue, J. et al. Statins and bone health in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. **Menopause**, v. 17, n. 5, p. 1071-9, 2010.

Zhou, Q.; Liao, J. K. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. **Curr Pharm Des**, v. 15, n. 5, p. 467-78, 2009.

Zhou, X. et al. Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia. **Arch Oral Biol**, v. 60, n. 4, p. 667-74, 2015.

ANEXO A- APROVAÇÃO COMISSÃO DE ÉTICA UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICO ASSOCIADO COM SINVASTATINA A 1,2% APLICADA LOCALMENTE EM PACIENTES COM PERIODONTITE CRÔNICA E COM HIPERLIPIDEMIA

Pesquisador: CASSIANO KUCHENBECKER ROSING

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 60328016.9.0000.5347

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.885.422

Apresentação do Projeto:

O uso de estatinas é recomendado para o tratamento de hiperlipidemia e aterosclerose. Pacientes com hiperlipidemia leve ou moderada apresentam piores condições periodontais do que pacientes com níveis lipídicos adequados. Entretanto, a aplicação de estatinas na bolsa periodontal em pacientes normosistêmicos tem contribuído para um melhor quadro clínico, provavelmente pela diminuição de marcadores inflamatórios que participam da patogênese da doença periodontal.

O objetivo do estudo é avaliar o efeito da sinvastatina, aplicada localmente na cicatrização periodontal de pacientes com hiperlipidemia e periodontite crônica.

O estudo será desenvolvido como um ensaio clínico randomizado, em centro único, paralelo, duplo-cego e controlado. Participarão do estudo 40 pacientes com hiperlipidemia e periodontite crônica. Os pacientes seguirão o uso das medicações e recomendações prescritas pelo médico. Tratamento periodontal completo será empregado em todos os pacientes por um periodontista experiente não envolvido no processo de randomização e de avaliações periodontais. O grupo teste receberá aplicação de gel de sinvastatina após o procedimento de RASUB (raspagem e alisamento subgengival) em todos os dentes tratados para periodontite.

O grupo placebo receberá

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
 Bairro: Farroupilha CEP: 90.040-060
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: efica@propeq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 1.885.422

aplicação de gel placebo após o procedimento de RASUB em todos os dentes tratados para periodontite. Os pacientes retornarão para consultas mensais até o 6º mês e a cada três meses até o 24º mês, onde serão realizadas instruções de higiene bucal remoções dos biofilmes supra e subgengivais. Quatro radiografias periapicais serão realizadas em todos os pacientes na consulta inicial, aos 6, 12 e 24 meses após a terapia periodontal.

Amostras de sangue serão coletadas na consulta inicial, após 3, 6, 9, 12 e 24 meses da conclusão do tratamento periodontal para mensurar os níveis sanguíneos de triglicerídeos, colesterol total, LDL e HDL. Os voluntários que participarão da pesquisa serão oriundos dos ambulatórios de clínica odontológica da Faculdade de Odontologia (FO) da UFRGS que apresentarem diagnóstico de periodontite e reportarem o uso de qualquer estatina há pelo menos 3 meses. O recrutamento ocorrerá por meio de cartazes fixados nos corredores dos ambulatórios da FO UFRGS.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é avaliar o efeito da sinvastatina, aplicada localmente na cicatrização periodontal de pacientes com hiperlipidemia e periodontite crônica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos previstos são inerentes ao procedimento de coleta de sangue e de tratamento da doença periodontal e envolvem aumento da sensibilidade dentária após o tratamento, os quais serão minimizados respectivamente com a coleta de sangue em clínica especializada e à disponibilização de verniz de flúor. Adicionalmente, existe risco à privacidade dos pacientes. Os benefícios envolvem uma melhor performance do tratamento da doença periodontal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para o campo de atuação dos pesquisadores

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

No segundo parecer, foi solicitado:

1- Incluir as fontes de financiamento da pesquisa.

Resposta: "A pesquisa será financiada pelos próprios pesquisadores. Essa informação está agora inserida também no projeto de pesquisa. Essa informação já constava no processo de submissão da própria Plataforma Brasil".

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
 Bairro: Farrupilha CEP: 90.040-080
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 1.885.422

2- Atualizar as informações referentes aos riscos e benefícios na Plataforma Brasil.

Resposta: "Essas informações foram agora incluídas na Plataforma Brasil".

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto encontra-se adequado para execução.

Considerações Finais a critério do CEP:

Encaminha-se.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_789136.pdf	13/12/2016 15:09:18		Aceito
Outros	CEPUFRGS_ECR_Wilker_RESPOSTA2.pdf	13/12/2016 15:08:39	CASSIANO KUCHENBECKER ROSING	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_estatina.pdf	13/12/2016 15:07:56	CASSIANO KUCHENBECKER ROSING	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final_estatina.pdf	13/12/2016 15:06:47	CASSIANO KUCHENBECKER ROSING	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	08/11/2016 09:35:24	CASSIANO KUCHENBECKER ROSING	Aceito
Outros	PARECER_31634.pdf	26/09/2016 09:13:54	CASSIANO KUCHENBECKER ROSING	Aceito
Folha de Rosto	Cassiano_Kuchenbeckerjpg.pdf	20/09/2016 12:48:40	CASSIANO KUCHENBECKER ROSING	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	06/09/2016 23:40:56	CASSIANO KUCHENBECKER ROSING	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
 Bairro: Farroupilha CEP: 90.040-060
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



UFRGS - PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO



Continuação do Parecer: 1.885.422

PORTO ALEGRE, 04 de Janeiro de 2017

Assinado por:
MARIA DA GRAÇA CORSO DA MOTTA
(Coordenador)

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha CEP: 90.040-060
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propesq.ufrgs.br

APÊNDICES

Apêndice A – Cartaz para recrutamento dos participantes

**Você usa medicamento para diminuir o colesterol do sangue?
Você necessita de tratamento da gengiva?**

Caso tenha respondido “sim” para as duas perguntas acima:

Estamos recrutando pacientes com essas características para um estudo de tratamento gengival aqui na Faculdade de Odontologia da UFRGS.

Caso tenha interesse, por favor, ligue para os telefones abaixo

(51) 3308-5318

(51) 9571-6463

Apêndice B – Termo de consentimento livre e esclarecido

Caro participante,

Você está sendo convidado a participar de um estudo com duração de 24 meses (dois anos). O objetivo do presente dessa pesquisa é avaliar o efeito do tratamento periodontal (tratamento dos tecidos ao redor do dente) e da sinvastatina (medicamento utilizado para o controle do colesterol), aplicada localmente nos tecidos gengivais, em pacientes com hiperlipidemia (colesterol elevado) e periodontite crônica. Este termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) tem objetivo de trazer informações suficientes para você decidir se irá ou não participar do estudo. Por favor, leia este termo com bastante atenção. Você poderá fazer perguntas sobre o objetivo do estudo, o que você deverá fazer, os possíveis riscos e benefícios, seus direitos como voluntário e quaisquer outros assuntos sobre a pesquisa que não estejam claros. Quando tivermos respondido todas as suas perguntas, você irá decidir se deseja participar do estudo ou não. Você receberá uma cópia desse termo para seu arquivo pessoal.

Caso decida participar do estudo, você responderá a um questionário e terá a sua boca examinada em cinco momentos, no início do estudo e depois de 3, 6, 9, 12 e 24 meses do tratamento odontológico. Serão realizados também exames de sangue nesses momentos. No início da sua participação, após 6, 12 e 24 meses do tratamento odontológico, você realizará um exame radiográfico de boca inteira. Você receberá tratamento dentário e das gengivas logo após o primeiro exame, utilizando uma substância teste, sinvastatina, ou uma substância sem efeito clínico. Um sorteio, realizado logo a seguir, decidirá qual das duas substâncias você receberá. Somente ao final do estudo, caso deseje, você tomará conhecimento de qual substância foi utilizada. Em decorrência do tratamento, você terá menos sangramento nas gengivas, menos mau hálito e ausência de gengivas doloridas. O tratamento odontológico, com exceção das aplicações das substâncias, é o de rotina e os riscos são os mesmos de qualquer pessoa que possa vir a fazer o tratamento. Você poderá sentir uma sensibilidade passageira nos dentes, além de alguma sensibilidade ao mastigar no dia do atendimento na região onde o dentista trabalhou. Frente a qualquer dor, desconforto ou dúvida, a equipe de pesquisa estará à disposição para agendar

pronto atendimento pelo telefone 3308 5318. O tratamento que você receberá não inclui aparelhos ortodônticos, próteses e implantes. Se você decidir não participar, será encaminhado para tratamento odontológico aqui na faculdade se o exame mostrar essa necessidade.

Os possíveis resultados do estudo são que o tratamento odontológico ajudará ou não a melhorar seus exames de sangue, que avaliam o nível de colesterol no sangue. Durante a realização dos exames de sangue, você poderá sentir desconforto no local da coleta e há, ainda, a possibilidade de ocorrer hematomas. Contudo, esses efeitos são passageiros. A equipe de pesquisa está à disposição para quaisquer esclarecimentos sobre a coleta sanguínea.

Se você decidir participar, as suas respostas serão apresentadas sem sua identificação, pois os questionários e todos os dados coletados serão numerados e codificados. Assim, com a sua participação no estudo, você estará colaborando para que sejam conhecidos quais cuidados com os dentes e as gengivas são importantes para pacientes com colesterol elevado. Além disso, a sua participação ajudará para que seja conhecida a necessidade de utilizar medicamentos durante o tratamento de gengivas. Caso você seja sorteado para o da substância sem efeito clínico e o tratamento local com sinvastatina seja melhor do que o empregado em você, o tratamento com sinvastatina será fornecido a você.

Se você tiver alguma dúvida, pode perguntar antes de se decidir. Não haverá qualquer custo para a sua participação no estudo e você poderá retirar-se do estudo em qualquer momento se assim o desejar, sem qualquer prejuízo para você. Se houver necessidade de contato, ligue para 33085318 para falar com a equipe de pesquisa (horário comercial) ou para o telefone 95119123.

Pesquisador

Entrevistado(a)

Data:

Pesquisador responsável UFRGS: Prof. Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing

Comitê de Ética da UFRGS: 3308 3738

Apêndice C – Questionário sócio-demográficos, comportamentais e histórico médico

Data:

Número do participante na pesquisa:

Data de nascimento:

Endereço:

Telefone:

Dados sócio-demográficos

- Estado civil:
- Anos de estudo/Grau de instrução:
- Tabagismo – Fuma atualmente?
 - Não ()
 - Ex-fumante () - Parou de fumar há quantos anos?
 - Fumante ()

Biometria

- Peso:
- Altura:
- IMC:

Histórico médico

- Você está fazendo algum tratamento médico? () sim () não
- Você já foi tratado ou diagnosticado com alguma dessas condições?

() Sangramento anormal

() Problemas cardíacos

() Hemofilia

() Epilepsia/Desmaios

() Transfusão sanguínea

() Asma

() Úlcera/Colite

() Quimioterapia/Radioterapia

- () Diabetes/Açúcar no sangue anormal
- () Abuso de drogas
- () Dificuldades respiratórias
- () Problemas de pele
- () Problemas pulmonares
- () Doenças do sangue
- () Pressão sanguínea alta ou baixa
- () Câncer/Tumor
- () Anemia
- () Doença nos rins ou fígado
- () AIDS
- () Hepatite/Icterícia
- () Artrite
- () Enfisema
- () Glaucoma
- () Febre reumática

- **Você faz uso diário de alguma medicação, incluindo estatinas?**

Nome do medicamento	Dose	Frequência diária	Motivo

- **Apenas para mulheres: você está grávida ou amamentando?**

Dados odontológicos

- **Quando você limpa os dentes?**
- **O que você usa para limpar os dentes?**
- **Você faz a limpeza entre os dentes? Com o que?**

- Quantas vezes você usa esse instrumento na semana?
- Qual o tipo de escova que você usa?
 - Macia () ○ Média () ○ Dura ()
- Qual o tipo de pasta de dentes que você usa?
- Você nota sangramento nas suas gengivas
 - Não () ○ Sim ()
- Se afirmativo, quando ele ocorre?
- Você sente sensibilidade nos dentes?
 - Não () ○ Sim ()
- Você tem as gengivas inchadas
 - Não () ○ Sim ()
- Você sente mau gosto na boca
 - Não () Sim ()

Apêndice D – Formulário dos exames clínicos periodontais

Número na pesquisa

DATA:

Examinador:

B P

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV
IP														
IG														
FR														
DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP
IP														
IG														
FR														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV
IP														
IG														
FR														
DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML
IP														
IG														
FR														
	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV
PS														
PI														
SI														
DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP
PS														
PI														
SI														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV
PS														
PI														
SI														
DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML
PS														
PI														
SI														

FLUIDO
Sítio/ Valor

Apêndice E – Formulário de exames sanguíneos e perfil lipídico**Número do participante na pesquisa:****Período experimental:**

	Colesterol total	Colesterol HDL	Colesterol LDL	Triglicerídeos	Hemoglobina Glicada
Baseline					
3 meses					-
6 meses					-
9 meses					-
12 meses					-
24 meses					-

Apêndice F – Eventos adversos

Número do participante no estudo e iniciais	
Descrição do Evento adverso	
Data de início	
Medidas adotadas	
Data de resolução	
Resultado	
Gravidade	
Seriedade	
Relacionamento com estudo	
Ações tomadas	