

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**AVALIAÇÃO DA SAÚDE ORAL, DO FLUXO SALIVAR E DE
COMPONENTES SALIVARES DE PACIENTES HIPERTENSOS SOB
TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA**

ADRIELE LAURINDA SILVA

UBERLÂNDIA
2018

ADRIELE LAURINDA SILVA

**AVALIAÇÃO DA SAÚDE ORAL, DO FLUXO SALIVAR E DE
COMPONENTES SALIVARES DE PACIENTES HIPERTENSOS SOB
TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Dr. Robinson Sabino da Silva

UBERLÂNDIA
2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

S586a
2018 Silva, Adriele Laurinda, 1986-
Avaliação da saúde oral, do fluxo salivar e de componentes salivares de pacientes hipertensos sob terapia anti-hipertensiva [recurso eletrônico] / Adriele Laurinda Silva. - 2018.

Orientador: Robinson Sabino da Silva.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.969>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. 2. Doença periodontal. 3. Hipertensão. 4. Saliva. I. Silva, Robinson Sabino da (Orient.) II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

Gerlaine Araújo Silva - CRB-6/1408

FOLHA DE APROVAÇÃO



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico N° 026/PPCSA

Área de concentração: Ciências da Saúde

Linha de Pesquisa 3: Fisiopatologia das doenças e agravos à saúde.

Projeto de Pesquisa de vinculação: Patofisiologia e diagnóstico salivar de doenças crônico-degenerativa. Discente: **Adrielle Laurinda Silva** - Matrícula nº **11612CSD001** - Título do Trabalho: "**Avaliação da saúde oral, do fluxo salivar e de componentes salivares de pacientes hipertensos sob terapia anti-hipertensiva.**" Às 14:00 horas do dia 29 de maio do ano de 2018, no auditório do bloco 2A - Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Roberta Rezende Rosa (UNITRI), Ana Paula Turrioni Hidalgo (UFU) e Robinson Sabino da Silva (UFU) - orientador da discente. Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa Prof. Dr. Robinson Sabino da Silva apresentou a Comissão Examinadora e a discente, agradeceu a presença do público e concedeu a discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A seguir o senhor presidente concedeu a palavra aos examinadores que passaram a arguir a candidata. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, em sessão secreta, em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata aprovada () reprovada. Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU, em especial do artigo 55 da resolução 12/2008 do Conselho de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 18:00 horas. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Prof. Dr. Robinson Sabino da Silva

Robinson Sabino

Prof. Dra. Roberta Rezende Rosa

Roberta Rezende Rosa

Prof. Dra. Ana Paula Turrioni Hidalgo

[Assinatura]

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por me proporcionar o privilégio da vida, me proteger durante as viagens para Uberlândia e por me dar forças e sabedoria para realizar esse estudo.

Ao professor Robinson Sabino da Silva pela valiosa orientação, condução e correção. Muito obrigada pela paciência, pelo ensino, pela sabedoria, pela humildade e por acreditar em mim e em nossa pesquisa.

Às minhas queridas colegas de trabalho da Faculdade Patos de Minas, Aletheia Rocha Moraes e Eva Mendes Monteiro pelo auxílio, companhia, palavras de incentivo, apoio na coleta de dados e na elaboração do texto desse estudo.

Às minhas queridas alunas da Faculdade Patos de Minas e hoje dentistas, Jordana Bernardes Moreira Coelho e Míria Cristina Braga Almeida pelo auxílio e colaboração na coleta dos dados.

À equipe e coordenação da Clínica de Odontologia da Faculdade Patos de Minas pela permissão pela realização dessa pesquisa e apoio na coleta de dados.

À equipe do laboratório de Nanobiotecnologia Salivar da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, especialmente à Léia Sousa Cardoso nas análises com Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier, me auxiliando na tabulação dos dados, análises estatísticas e confecção dos espectros.

Aos professores Dra. Ana Paula Turrioni Hidalgo e Prof. Dr. Marcos Luiz Ferreira Neto pelas valiosas considerações sugeridas no exame de qualificação.

Às professoras Dra. Ana Paula Turrioni Hidalgo e Dra. Roberta Rezende Rosa pela disponibilidade de correção e participação da banca de defesa dessa dissertação.

A minha família pelo apoio e amor incondicional em todos os processos da minha vida e carreira profissional.

Ao meu noivo Renato Manoel Vieira pelo companheirismo, apoio, incentivo, paciência, cuidado e amor incondicional.

Ao meu amigo Diego Domingos por me auxiliar na compreensão dos espectros do FTIR e por incentivar e acreditar nessa pesquisa.

E por fim, agradeço a todas os indivíduos que aceitaram participar dessa pesquisa e contribuíram para que esse estudo fosse possível.

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica possui alta incidência e prevalência mundial. Sendo que ainda não está estabelecido o impacto da hipertensão arterial e do uso anti-hipertensivos na saúde oral. **Objetivos:** Avaliar índices de saúde oral, fluxo salivar e composição salivar em pacientes não-hipertensos, em hipertensos em uso de losartana e em hipertensos em uso de losartana e hidroclorotiazida. **Material e Métodos:** Para isto foram avaliados o índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados (CPOD), a presença de doença periodontal, o fluxo salivar não-estimulado (FSNE), estimulado (FSE) com parafilme e dos componentes salivares por meio da Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR). Os 31 participantes foram divididos em: não-hipertensos (n=11), Hipertensos + losartana (H+L, n=11) e Hipertensos + losartana com hidroclorotiazida (H+L/H, n=9). Para as variáveis quantitativas determinou-se as médias e os desvios-padrão, sendo a comparação entre os grupos realizados pelos testes de ANOVA e pós-teste de Tukey. Para as variáveis qualitativas determinaram-se as frequências absolutas e relativas, teste de Fischer, correlação por Coeficiente de Contigência e determinação da Razão de Prevalência (RP). Para todas as análises considerou-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** Os participantes de H+L e H+L/H possuem CPOD aumentado em relação aos não-hipertensos ($p < 0,05$). A doença periodontal foi mais prevalente nos medicados pois a frequência relativa em não-hipertensos foi de 9,1%, em H+L de 27,3% ($p > 0,05$, RP de 2,997) e em H+L/H de 55,6% ($p < 0,05$, RP de 6,106). A doença periodontal foi correlacionada ao uso de losartana com hidroclorotiazida (Coeficiente de Contigência C: 0,450; $p < 0,05$) mas não foi correlacionada com a monoterapia de losartana ($p > 0,05$). Entretanto não houveram diferenças estatísticas ($p > 0,05$) no FSNE, no FSE e na composição salivar de componentes determinados por meio do FTIR. **Conclusão:** Os hipertensos sob tratamento de losartana e losartana/hidroclorotiazida possuem maior índice CPOD, menor índice de dentes hígidos e maior prevalência de doença periodontal do que indivíduos não-hipertensos. A associação de hidroclorotiazida não promoveu alterações adicionais na saúde oral em comparação com a monoterapia com losartana. As alterações de saúde oral não foram correlacionadas com o fluxo e composição salivar, indicando que outros fatores devem promover estas alterações na saúde oral.

Palavras-chave: Hipertensão; Pressão Arterial; Saliva; Doenças Periodontais; Índice CPOD; Anti-hipertensivos.

ABSTRACT

Introduction: Systemic artery hypertension has a high caseness and world-wide prevalence. The impact of arterial hypertension and of the use of antihypertensives in oral health has not yet been established. **Objective:** this paper aimed at assessing rates for oral health, saliva flow rate and saliva composition in non-hypertensive patients and hypertensive patients taking losartan and hydrochlorothiazide. **Material and methods:** In order to do that, rate of decayed, missing and filled teeth (DMFT), the presence of periodontal disease, non-stimulated salivary flow rate (NSFR), stimulated salivary flow rate (SSFR) using parafilm and saliva components using Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). The 31 participants were broken down into: non-hypertensive (n=11), hypertensive + losartan (H+L, n=11) and hypertensive + losartan with hydrochlorothiazide (H+L/H, n=9). For quantitative variables, means and standard deviations have been determined; the groups were compared using the ANOVA tests and e Tukey post-hoc test. For qualitative variables, absolute and relative frequencies were determined, together with the Fisher test, correlation of Contingency Coefficients and determination of Prevalence Ratio (PR). A 5% ($p < 0.05$) significance level was used for the analyses. **Results:** The results showed that H+L and H+L/H have an increased DMFT in relation to non-hypertensive patients ($p < 0.05$). Periodontal disease was more prevalent in people who received medication, as relative frequency in non-hypertensives was 9.1%, whereas for H+L it was 27.3% ($p > 0.05$ and a PR of 2.997) and for H+L/H it was 55.6% ($p < 0,05$ and a PR of 6.106). Periodontal disease was correlated to the H+L/H (Contingency Coefficient:0.450; $p < 0.05$), however, this correlation does not occur to the H+L ($p > 0.05$). There were no statistical differences ($p > 0.05$) in NSFR, in SSFR and in saliva composition of components determined via ISFT. **Conclusion:** The hypertensive patients treated with losartan and losartan/hydrochlorothiazide have a higher DMFT rate, a lower rate of salutary teeth and greater prevalence of periodontal disease than non-hypertensive individuals. The association of hydrochlorothiazide did not provide for additional changes in oral health when compared to monotherapy using losartan. Changes in oral health were not correlated with saliva flow rate and composition, which indicates that other factors must be responsible for these chances in oral health.

Keywords: Hypertension; Arterial Pressure; Saliva; Periodontal Diseases; DLCT Index; Antihypertensives.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO 1

Figure 01. Flow of participants through the study.....	30
Figure 02. Infrared spectra to differentiate vibrational and molecular modes.....	38
Figure 03. Different wavelengths of vibrational modes of areas over spectral peak bands.....	39

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Table 01. Demographic and blood pressure data of participants.....	34
Table 02. Non-Stimulated Saliva Flow Rate (NSFR) and Stimulated Saliva Flow Rate (SSFR) Data with their respective confidence intervals for mean.....	34
Table 03. Data on DMTF index, number of decayed, missing and filled teeth.....	35
Table 04. Statistical data on the correlation between periodontal disease and the use of antihypertensives.....	36
Table 05. ATR FT-IR peak component identification of saliva.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

ANG II	Angiotensina II
AT 1	Receptor de angiotensina tipo 1
AT 2	Receptor de angiotensina tipo 2
BRA	Bloqueadores de receptores de angiotensina
CPI	Índice Periodontal Comunitário
CPOD	Índices de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados
DCV	Doença Cardiovascular
ECA	Enzima conversora de angiotensina
FTIR	Espectroscopia de infravermelho com transformada de <i>Fourier</i>
FSE	Fluxo salivar estimulado
FSNE	Fluxo salivar não estimulado
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCTZ	Hidroclorotiazida
H+L	Grupo de Hipertensos em uso de losartana
H+L/H	Grupo de Hipertensos em uso de losartana e hidroclorotiazida
iECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina-6
ml	Mililitros
min	Minutos
μ l	Microlitros
PA	Pressão Arterial
PCR	Proteína C reativa
rpm	Rotações por minuto
OMS	Organização Mundial da Saúde
SRA	Sistema Renina-Angiotensina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VCAM-1	Molécula de Adesão Celular Vascular

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ARTIGO 1

ANG II	Angiotensin II
ARB	Angiotensin receptor blockers
AT 1	Receptor of angiotensin type 1
AT 2	Receptor of angiotensin type 2
BP	Blood pressure
CPI	Community Periodontal Index
DMTX	Decayed, Missing and Filled Teeth Index
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
FICF	Free Informed Consent Form
HCTZ	Hydrochlorothiazide
H+L	Group of hypertensive patients using losartan
H+L/H	Group of hypertensive patients using losartan and hydrochlorothiazide
IL-1 β	Interleukin-1 beta
IL-6	Interleukin-6
ml	Militers
min	Minutes
μ l	Microliters
NSFR	non-stimulated saliva flow rate
RAS	Renin Angiotensin System
rpm	Rotations per minute
SHA	Systemic Arterial Hypertension
SFR	Stimulated saliva flow rate
TNF- α	Tumor Necrosis Factor Alpha
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
2.1 Hipertensão Arterial Sistêmica.....	14
2.1.1 Eixo Renina-Angiotensina e bloqueadores de receptores AT1 de angiotensina II: Losartana.....	15
2.1.2 Diuréticos Tiazídicos: Hidroclorotiazida.....	16
2.2 Saúde oral.....	17
2.2.1 Alterações do fluxo e da composição salivar na saúde oral.....	18
2.2.2 Doenças Periodontais.....	20
2.3 Associação entre hipertensão arterial, o uso de anti-hipertensivos, a saúde oral e as alterações salivares.....	22
2.3.1 Sistema Renina Angiotensina e saúde oral.....	23
3. OBJETIVOS.....	25
4. ARTIGO 01.....	26
4.1 Abstract.....	27
4.2 Introduction.....	28
4.3 Material and Methods.....	29
4.4 Results.....	34
4.5 Discussion.....	40
4.6 Conclusion.....	43
4.7 References.....	43
REFERÊNCIAS.....	45
APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	51
ANEXO 1 – FICHA PARA COLETA DE DADOS DEMOGRÁFICOS E DE SAÚDE ORAL.....	52
ANEXO 2 – FICHA PARA COLETA DE DADOS SOBRE AFERIÇÃO DE PRESSÃO ARTERIAL E FLUXO SALIVAR.....	55
ANEXO 3 – FICHA PARA COLETA DE DADOS SOBRE A AVALIAÇÃO DA SAÚDE ORAL.....	56
ANEXO 4 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	58
ANEXO 5 – DECLARAÇÃO DE INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE.....	65

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica de origem multifatorial com evolução lenta. É considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças coronarianas e acidentes vasculares cerebrais. No Brasil esta doença atinge 32,5% de indivíduos adultos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV) (MALACHIAS et al., 2016). Em diversos estudos foi demonstrado que a hipertensão é a doença sistêmica de maior prevalência nos pacientes com doença periodontal. Além do mais, pacientes hipertensos com doença periodontal apresentam prejuízos no controle da pressão arterial (NESSE et al., 2010; RIVAS-TUMANYAN et al., 2012; IWASHIMA et al., 2014).

Em um estudo publicado em 2012 que avaliou a xerostomia, hipossalivação e microbiota oral de indivíduos usando medicamentos anti-hipertensivos, foi demonstrado que estes parâmetros foram mais prevalentes em pacientes hipertensos que utilizam medicamentos anti-hipertensivos (*Odds Ratio* de 6,8 em relação aos normotensos) (NONZEE; MANOPATANAKUL; KHOVIDHUNKIT, 2012). Portanto, além de conhecer os impactos da hipertensão na saúde oral, também se faz necessário o conhecimento dos efeitos dos anti-hipertensivos neste aspecto.

Recentemente foi demonstrada a correlação entre o aumento da atividade simpática em neurônios pós-ganglionares que se dirigem para as glândulas salivares com a elevação da pressão arterial e de aumento de componentes salivares (SABINO-SILVA et al., 2010) (SABINO-SILVA et al., 2013). Zhang e cols. (2017) demonstraram aumento na expressão protéica de 35 proteínas em glândulas submandibulares de ratos hipertensos em relação aos ratos normotensos, dentre elas a mioglobina, miosina e parvalbumina. Estes fatos se interpolam e fomentam a hipótese de que as possíveis alterações na cavidade oral passam estar correlacionadas às alterações no fluxo e na composição salivar induzidas pela hipertensão e/ou por anti-hipertensivos.

A espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) é um método de estudo bastante utilizado para diferenciação molecular de diversos fluidos e tecido biológicos. Saravanakumar e colaboradores (2011) demonstraram que o FTIR

pode indicar com sucesso as mudanças moleculares que ocorrem na saliva de ratos hipertensos, identificando aumento da modificação estrutural em proteínas e triglicerídeos, e alteração quantitativa em proteínas, lipídios e glicogênio (SARAVANAKUMAR et al., 2012).

Para o tratamento da hipertensão, diversas classes de agentes anti-hipertensivos podem ser utilizadas, dentre elas destacam-se os diuréticos tiazídicos e os fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina (SRA), representados por hidroclorotiazida e losartana, respectivamente. Evidências acumuladas destacaram o papel do SRA na resposta inflamatória e assim a implicação potencial deste sistema molecular na patogênese da doença periodontal. Sendo assim, fármacos que atuam neste sistema podem influenciar na geração e progressão da doença periodontal (GÜRKAN et al., 2009).

Desta forma percebe-se a necessidade de compreender o impacto do uso de anti-hipertensivos na saúde oral através da avaliação de índices de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados (CPOD) e da presença de doença periodontal. Para tanto, se faz necessária a mensuração das possíveis alterações no fluxo e na composição salivar a partir dos espectros do FTIR. Em suma, o conhecimento da relação entre a hipertensão arterial, o uso de anti-hipertensivos e a saúde oral pode ser importante para implementação de programas de saúde pública focados na prevenção de problemas de saúde oral em hipertensos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e estruturais dos órgãos-alvo e às alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (MALACHIAS et al., 2016). Aproximadamente 90% dos casos de hipertensão são classificados como hipertensão essencial, em que a causa precisa é desconhecida (DINH et al., 2014).

Entretanto, sabe-se que a pressão arterial é dependente da relação entre o débito cardíaco (frequência cardíaca pelo volume sistólico) e a resistência vascular periférica. Cada um desses determinantes primários da PA é, por sua vez, determinado por uma série de fatores, como volemia, ingestão de sódio, filtração glomerular, vasoconstricção, contractilidade miocárdica, dentre outros fatores. A regulação neuro-hormonal da PA funciona como um arco-reflexo envolvendo receptores, aferências, centros de integração, eferências e efetores, além de alças hormonais (JAMES et al., 2014).

A pressão arterial sistólica normal (o maior valor na medição da pressão arterial) é inferior a 120 milímetros de mercúrio (mmHg) e a pressão arterial diastólica normal (o menor valor na medição da pressão arterial) é inferior a 80 mmHg. A hipertensão está presente se a pressão arterial sistólica estiver em média 140 ou mais ou a pressão arterial diastólica igual ou superior a 90mmHg. A pré-hipertensão está presente se a pressão arterial estiver entre os níveis normal e hipertensivo (JAMES et al., 2014).

O tratamento da hipertensão inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas. Com relação ao tratamento medicamentoso diversas classes de anti-hipertensivos reduzem o risco cardiovascular e, na maioria dos casos, torna-se necessário associar fármacos com mecanismos de ação diferentes. Além da evidência de benefício clínico, a escolha do anti-hipertensivo deve considerar comorbidades do paciente, o perfil de efeitos adversos, a interação medicamentosa, a posologia e questões de farmacoeconomia. As principais classes são: diuréticos, inibidores da

enzima conversora de angiotensina (iECA), bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores dos receptores AT1 de angiotensina II (BRA's). Entre os diuréticos destacam-se o tiazídico Hidroclorotiazida e entre os BRA's prevalece o medicamento Losartana, por serem indicados como tratamento de primeira linha e serem distribuídos gratuitamente pelo sistema público de saúde brasileiro (BORELLI et al., 2008).

2.1.1 Eixo Renina-Angiotensina e bloqueadores de receptores AT1 de angiotensina II: Losartana

O sistema renina-angiotensina (SRA) pode ser entendido como uma rede endócrina sistêmica clássica cujas ações nas glândulas renais e supra-renais regulam a pressão arterial, o volume intravascular e o balanço eletrolítico (WEIR; DZAU, 1999). A angiotensina II, principal produto final do sistema renina-angiotensina, é formada quando a angiotensina I é clivada pela enzima conversora de angiotensina (ECA). (WEIR, 2007). A angiotensina II possui um papel relevante na mediação da atividade contrátil do músculo liso vascular, regulação da síntese de colágeno e efeitos de modulação do crescimento nos fibroblastos (TIMMERMANS et al., 1992). Em suas células-alvo, a Ang II se liga a diferentes subtipos de receptores acoplados à proteína G e induz constrição, hipertrofia e proliferação através do receptor ANG II tipo 1 (AT1) além de vasodilatação e efeitos anti-proliferativos ao se ligar com receptores de Ang II tipo 2 (AT2) (NAKAJIMA et al., 1995).

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA's), por meio de seu bloqueio fisiológico do sistema renina-angiotensina, reduzem a morbimortalidade associada à hipertensão, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, nefropatia diabética e doença renal crônica. Entre muitos atributos, ótima tolerabilidade, e a sua capacidade de controlar a hipertensão durante 24 horas com um efeito positivo na função renal posiciona-os como uma escolha útil para a hipertensão e condições relacionadas (CORVOL; PLOUIN, 2002).

No final da década de 1980, a losartana foi a primeira droga da classe dos BRA's a ser comercializada, logo seguida por valsartan, irbesartana, telmisartana, candesartana e eprosartana. Todos estes fármacos têm as propriedades comuns de bloquear o receptor AT1, relaxando assim o músculo liso vascular, aumentam a excreção de sal e induzem efeito anti-hipertensivo sem modificar a frequência

cardíaca ou o débito cardíaco. A monoterapia na hipertensão leve a moderada controla a pressão arterial em 40 a 50% desses pacientes; quando uma dose baixa de diurético tiazídico é adicionada, 60-70% dos pacientes são controlados (CORVOL; PLOUIN, 2002).

2.1.2 Diuréticos Tiazídicos: Hidroclorotiazida

Os diuréticos são drogas que aumentam a excreção renal de sódio e água (natriurese) devido a uma ação direta em diferentes regiões tubulares do néfron. Sua capacidade de alterar o equilíbrio de sódio a longo prazo induz importantes alterações hemodinâmicas que resultam em uma redução na resistência vascular periférica (RVP) e na redução sustentada da pressão arterial (BRATER, 1998).

Os diuréticos tiazídicos foram lançados em 1957 e, de acordo com sua estrutura química, foram classificados em dois grupos, tiazidas e diuréticos tiazídicos. Por mais de cinco décadas, eles têm sido um dos pilares no tratamento da hipertensão, isoladamente ou em combinação com outras drogas anti-hipertensivas, pois proporcionam efeitos adicionais na redução da pressão arterial (TAMARGO; SEGURA; RUILOPE, 2014).

Os diuréticos tiazídicos inibem a reabsorção de Na^+ bloqueando o co-transportador eletrolítico de Na^+/Cl^- localizado na membrana apical do segmento anterior do túbulo contorcido distal. Em altas doses, alguns diuréticos tiazídicos como a hidroclorotiazida também inibem uma forma de anidrase carbônica no túbulo contorcido proximal, um efeito que aumenta a excreção de HCO_3^- e fosfato. Além disso, os diuréticos tiazídicos aumentam a excreção de K^+ , Mg^{2+} e H^+ , devido ao aumento da liberação de Na^+ para o túbulo distal, produzindo uma alcalose hipocalêmica (MASTROIANNI et al., 1996).

A diminuição na RVP indica que os diuréticos tiazídicos exercem efeitos vasodilatadores diretos ou indiretos. Os principais mecanismos vasodilatadores incluem: redução da reatividade vascular *in vitro* e de respostas vasopressoras *in vivo* à angiotensina II, norepinefrina e tromboxano A₂ e a abertura de canais K^+ ativados por Ca^{2+} de grande condutividade resultando em hiperpolarização da célula do músculo liso vascular e assim vasodilatação (PICKKERS et al., 1998). Assim sendo,

os diuréticos tiazídicos induzem a vasodilatação podendo potencializar a migração e atuação de células de defesa nos tecidos periodontais.

2.2 Saúde oral

Em 6 de setembro de 2016, uma nova definição de saúde oral foi amplamente aprovada pela Assembleia Geral da *World Dental Federation*:

A saúde oral é multifacetada e inclui a capacidade de falar, sorrir, cheirar, saborear, tocar, mastigar, engolir e transmitir uma gama de emoções através de expressões faciais com confiança e sem dor, desconforto e doença do complexo craniofacial. Outros atributos da saúde bucal: É um componente fundamental da saúde e do bem-estar físico e mental. A saúde oral reflete os atributos fisiológicos, sociais e psicológicos que são essenciais para a qualidade de vida. Além disso, é influenciada pela mudança de experiências, percepções, expectativas e capacidade de adaptação da pessoa às circunstâncias (“FDI’s definition of oral health”, 2016).

Em face do exposto, é necessário enfatizar que a definição de saúde oral engloba uma série de atributos que vão além da ausência de doenças orais. E para avaliar a saúde oral, a Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza uma série de índices, dentre eles o Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados (CPOD), Índice de Sangramento Gengival, Índice de Placa, Índice Periodontal Comunitário (CPI) a fim de levantar dados para estimativas da saúde oral da população (SOARES; FREIRE; REIS, 2017).

A cárie dentária e a doença periodontal são problemas de saúde bucal comuns em todo o mundo. Elas ocorrem entre 50% e 99% das pessoas na maioria das comunidades. Para medir a incidência dessas doenças no planeta foi criado um método de avaliação que é aceito por toda a comunidade internacional como indicador do perfil da saúde bucal, denominado em língua portuguesa como CPO-D. Essa sigla é uma representação numérica que indica a prevalência de cárie dental no indivíduo (ou em uma determinada população estudada) e é calculada a partir da quantidade de dentes cariados (C), de dentes perdidos (P) e de dentes obturados (O) (SB Brasil 2010, 2014).

A doença periodontal pode ser mensurada através do índice CPI e da perda de inserção periodontal. Sendo que para diagnóstico desta doença podem ser

consideradas as seguintes variáveis: sangramento à sondagem, presença de bolsa periodontal ≥ 4 mm e perda de inserção periodontal maior que 3mm (HIGHFIELD, 2009).

Um dos fatores que podem influenciar a saúde oral, são as alterações no fluxo e na composição salivar. A saliva é uma complexa mistura de secreções das glândulas salivares e de substâncias oriundas do fluido crevicular gengival, secreções brônquicas ou nasais, células epiteliais descamadas, restos de alimentos, e microrganismos. A importância da saliva para a saúde oral é bem conhecida. As múltiplas funções da saliva ocorrem tanto pela sua característica fluida como pelos componentes específicos. A limpeza da cavidade oral, a formação do bolo alimentar, a facilitação da mastigação e deglutição, a solubilização de substâncias alimentares, a remoção de bactérias e alimentos, a lubrificação da mucosa e a facilitação da fala estão relacionadas principalmente com as características fluidas da saliva. No entanto, a proteção dos dentes pela neutralização dos ácidos, a ação antibacteriana, a manutenção da saturação de fosfato de cálcio relacionada à hidroxiapatita e a participação na formação da película adquirida, são exemplos de funções relacionadas aos componentes específicos da saliva (KAUFMAN et al., 2007).

2.2.1 Alterações do fluxo e da composição salivar na saúde oral

A xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca. Em contrapartida, a hipossalivação pode ser estritamente definida como uma redução da taxa de fluxo salivar (CASSOLATO; TURNBULL, 2003). Muitos fatores podem influenciar o fluxo salivar e a sua composição, sendo assim, a saliva possui composição diferente entre indivíduos e até mesmo no mesmo indivíduo em diferentes circunstâncias. Os fatores que alteram a salivação são principalmente: grau de hidratação, ritmo circadiano e tipo de estímulo. Entre as suas diversas funções, a saliva exerce um importante controle na microbiota bucal. Assim, sua ausência ou a diminuição de seu fluxo normal pode causar um aumento na prevalência de cárie, doença periodontal, patógenos oportunistas e traumatismos, principalmente em usuários de próteses (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001).

A quantidade total de saliva produzida diariamente é de aproximadamente 800 a 1000 mL, sendo que o fluxo salivar em repouso é considerado normal se estiver

dentro da faixa de 0,25-0,35mL/min e baixo quando este índice estiver dentro da faixa de 0,1-0,25mL/min. Já para a saliva estimulada mecanicamente, o índice normal é considerado dentro de 1,0-3,0mL/min e baixo quando estiver ente 0,7 e 1,0mL/min (MANDEL, 1990). A capacidade tampão da saliva e seu pH são modulados por produtos de nitrogênio, como amônia e uréia, bicarbonatos e fosfatos. O pH normal da saliva é entre 6 e 7, significando que ela é ligeiramente ácida (AFRAMIAN; DAVIDOWITZ; BENOLIEL, 2006).

A formação da saliva envolve dois estágios. Inicialmente, um fluido primário, isotônico em relação ao plasma, é secretado pelas células acinosas das glândulas salivares no lúmen (estágio 1). Subsequentemente, quando o fluido primário passa pelos ductos estriados, é modificado por uma maior reabsorção seletiva de íons sódio e cloro, e menor secreção de potássio e bicarbonato (estágio 2). Os componentes específicos, moléculas inorgânicas e orgânicas, encontram-se dissolvidos no constituinte aquoso. A parte inorgânica é composta por íons como: Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , HCO_3^- , Mg^{2+} , NH_3 . Dentre os componentes orgânicos, destacam-se produtos de secreção corporal (uréia, ácido úrico e a creatinina) e proteínas, sendo que mais de 400 tipos já foram identificadas. As proteínas mais relevantes são de origem glandular (α -amilase, histatinas, cistatinas, lactoferrinas, lisozimas e mucinas) e derivadas do plasma (albuminas, Imunoglobulinas A e transferrinas) (HOFMAN, 2001).

O controle da secreção salivar depende principalmente do Sistema Nervoso Autônomo (SNA). As glândulas salivares são inervadas tanto por ramos do SNA simpático como do parassimpático. A inervação parassimpática, via ação colinérgica provoca vasodilatação, aumentando a fluidez da saliva. Por outro lado, a inervação simpática, via ação adrenérgica, provoca vasoconstrição, diminuindo o volume do fluxo salivar, aumentando a quantidade de proteínas e produtos inorgânicos (NATER et al., 2006) (EMMELIN, 1987).

A secreção salivar ocorre em resposta à estimulação autônoma de neurotransmissores simpáticos e parassimpáticos. A estimulação parassimpática é mediada principalmente pelo neurotransmissor acetilcolina que atua especialmente em receptores muscarínicos M3 e M1, evocando a maior parte do fluido salivar associado ao aumento do fluxo sanguíneo glandular. Já o estímulo simpático é mediado principalmente pelo neurotransmissor noradrenalina que interage, especialmente, em receptores beta-adrenérgicos, onde promove o aumento da

exocitose de proteínas, a contração das células mioepiteliais e exerce controle sobre o fluxo sanguíneo glandular (PROCTOR & CARPENTER, 2007).

Em relação aos níveis proteômicos, a análise salivar por eletroforese bidimensional (2-DE) revelou a existência de mais de 200 'spots' de proteínas. Sendo que a amilase é a proteína mais abundante na saliva, correspondendo de 10-20% do conteúdo protéico produzido pelas glândulas salivares e é sintetizada principalmente pela glândula parótida em uma secreção estimulada. Em um estudo mais abrangente, a análise eletroforética das proteínas da saliva da parótida de ratos revelou que o conteúdo de proteínas presentes na glândula parótida é marcadamente influenciado pelo tipo de estimulação simpática ou parassimpática usada para evocar a secreção (CHATTERTON et al., 1996).

A espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) tem sido aplicada para investigar diferenças bioquímicas entre glândulas salivares. No estudo realizado por Nazeer e cols., os autores encontraram que em ratos hipertensos, existem maiores concentrações de carboidratos e proteínas juntamente com uma diminuição nas bandas associadas aos ácidos nucleicos (NAZEER et al., 2017). Sendo assim, alterações nos componentes salivares estão implicados nas doenças orais induzidas por doenças sistêmicas.

2.2.2 Doenças Periodontais

As doenças periodontais são altamente prevalentes e podem afetar até 90% da população mundial. A gengivite, a forma mais branda da doença periodontal, é causada pelo biofilme bacteriano (placa dentária) que se acumula nos dentes adjacentes à gengiva. No entanto, a gengivite não afeta as estruturas subjacentes de suporte dos dentes e é reversível. A periodontite resulta em perda de tecido conjuntivo e suporte ósseo e é uma das principais causas de perda dentária em adultos (HIGHFIELD, 2009).

Esta afecção oral é uma doença crônica que envolve a destruição de tecidos de sustentação dentária, inclusive fibras de colágeno e ossos. As características clínicas da periodontite incluem sangramento gengival, inchaço da gengiva, aumento do espaçamento entre os dentes e presença de depósitos como placa, cálculo e de bolsa periodontal. As bolsas periodontais são fendas profundas, formadas entre a raiz

do dente e a gengiva, como resultado do processo da doença. Esta bolsa periodontal pode ser examinada com uma sonda periodontal. Uma bolsa periodontal mais profunda reflete a destruição avançada e a perda grave da inserção do suporte ósseo. A higiene oral ineficiente resulta na formação de biofilme microbiano ou placa dentária nos dentes (GURAV, 2014).

A análise fluorescente de hibridização *in situ* revelou uma rica diversidade bacteriana na cavidade oral. A placa subgengival demonstrou grupo gram-negativo de bactérias como *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Prevotella nigrescens* (SOCRANSKY; HAFFAJEE, 2005).

Além de microrganismos patogênicos no biofilme, fatores genéticos e ambientais, especialmente o uso do tabaco e de alguns medicamentos, contribuem para o desenvolvimento da doença periodontal. Os distúrbios genéticos, dermatológicos, hematológicos, granulomatosos, imunossupressores e neoplásicos também podem ter manifestações periodontais. Formas comuns de doença periodontal têm sido associadas a resultados adversos da gravidez, doença cardiovascular, acidente vascular cerebral, doença pulmonar e diabetes, mas as relações causais não foram estabelecidas para todas estas variáveis (GURAV, 2014).

A inflamação é uma resposta protetora à lesão ou infecção. É um processo complexo que envolve células inflamatórias, identificando primeiro o tecido afetado, o recrutamento de leucócitos no tecido, a eliminação do agente agressor e o reparo do local da lesão. A inflamação requer interações entre superfícies celulares, matriz extracelular e mediadores pró-inflamatórios (KEANE; STRIETER, 2000). A proteína de fase aguda, proteína C-reativa (PCR), está envolvida na resposta imune inata e tem papéis que incluem a ativação do sistema complemento e o aumento da fagocitose. Este mediador pode estimular os monócitos a secretar citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e também células endoteliais para expressar adesão intracelular molécula (ICAM) -1 e molécula de adesão celular vascular (VCAM) -1, efeitos que promoverão ainda mais a inflamação (BALLOU; LOZANSKI, 1992).

O biofilme da doença periodontal secreta Lipopolissacarídeo (LPS) - a endotoxina de bactérias gram-negativas que provoca uma forte resposta imunológica

em ratos. Isto induz a aumentos dos níveis plasmáticos de PCR, TNF- α e IL-1 β e estão associados a um aumento da pressão arterial (WU; CHAN; CHAN, 2012).

2.3 Associação entre hipertensão arterial, o uso de anti-hipertensivos, a saúde oral e as alterações salivares

A hipertensão é a doença sistêmica de maior prevalência (20%) nos pacientes com doença periodontal (GUSMÃO et al., 2005). Além disso, foi demonstrado em um estudo longitudinal que ocorre um aumento do risco de danos orais em pacientes com hipertensão arterial (GARCIA; HENSHAW; KRALL, 2001). A hipertensão está associada à inflamação; no entanto, se a inflamação é uma causa ou efeito da hipertensão não está bem compreendida (DINH et al., 2014).

As evidências revisadas sugerem que a inflamação pode levar ao desenvolvimento de hipertensão e que o estresse oxidativo e a disfunção endotelial estão envolvidos na cascata inflamatória (HARRISON et al., 2011). Portanto existe um binômio entre a hipertensão e as inflamações da cavidade oral. Sendo que a hipertensão pode impactar o volume e a composição salivar, bem como efeitos em vasos sanguíneos periodontais. Já as doenças orais podem aumentar a liberação de mediadores inflamatórios que podem aumentar a progressão da hipertensão arterial.

Em relação aos pacientes que utilizam terapia anti-hipertensiva, também foi descrito a presença de aumento de alterações orais como xerostomia e hipossalivação, reações liquenóides, crescimento gengival, redução do paladar, sensação de gosto metálico, angioedema (lábio ou língua), glossite e úlceras, aumento da incidência de infecções por *Cândida*, aumento de cárie e doença periodontal, desconforto oral noturno e sensação de queimação (LITTLE, 2000).

O estudo realizado por Nimma, e col. revelou uma associação significativa com a presença de sangramento em sondagem e bolsas periodontais em indivíduos hipertensos e em uso de medicação anti-hipertensiva. Aprofundando o tratamento da questão, Nonzee e Cols. determinaram o *Odds ratio* (razão de chances) com o valor de 6,8, ou seja, pacientes que usam anti-hipertensivos tem 6,8 vezes mais chances de terem diminuição do fluxo salivar em relação aos que não fazem o uso de tais medicações (NONZEE; MANOPATANAKUL; KHOVIDHUNKIT, 2012). Apresentando um posicionamento divergente, outro estudo afirmou que a hipertensão e os anti-hipertensivos não afetam o fluxo salivar de hipertensos (KAGAWA et al., 2013).

Portanto a hipossalivação pode estar presente como efeito adverso de vários anti-hipertensivos, pois essas drogas têm como mecanismo de ação a redução do fluxo simpático de várias formas, inibindo a recaptação das catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), diminuindo a neurotransmissão adrenérgica ou diminuindo a resposta ao estímulo simpático. Desta forma, o efeito causado nestes receptores é a diminuição do estímulo secretor das glândulas salivares (EMMELIN, 1987). Em uma visão mais abrangente, Sreebny e Schawartz, 1997, afirmaram que quaisquer drogas que inibam a ligação da acetilcolina aos receptores de membrana das células acinares, ou que perturbem as vias de transporte de íons, podem afetar adversamente a qualidade e a quantidade da produção salivar (SREEBNY; SCHWARTZ, 1997).

Os diuréticos tiazídicos que atuam em transportadores de Na^+/Cl^- também podem afetar a produção do volume da composição salivar. Em dois estudos que avaliaram o efeito de diuréticos, ambos concluíram que estes fármacos diminuem significativamente o fluxo salivar e pioram a saúde oral dos indivíduos. O mecanismo exato que explica a interação química entre diuréticos tiazídicos e transportadores moleculares salivares é desconhecido (STRECKFUS et al., 1994) (PRASANTHI; KANNAN; PATIL, 2014). Entretanto, sabe-se que as benzotiazidas inibem as propriedades diuréticas da anidrase carbônica. Já que 50mg de HCTZ (hidroclorotiazida) diminui 6 litros aproximadamente do volume cardiovascular. Fato que sugere o bloqueio da formação intracelular de HCO_3^- , reduzindo a secreção salivar deste eletrólito e também o volume salivar. Sugere-se que isso pode afetar principalmente o fluxo salivar estimulado, o que pode ser confirmado pelo estudo de Streckfus e Cols. que demonstraram que a hidroclorotiazida diminui significativamente o fluxo salivar estimulado com 2% de citrato das glândulas parótidas. Desta forma, percebe-se a necessidade de avaliar a saúde oral, o fluxo e a composição salivar de pacientes em uso de anti-hipertensivos.

2.3.1 Sistema Renina Angiotensina na saúde oral

Em um estudo experimental com ratos, os autores detectaram através de imuno-histoquímica, intensa expressão de renina e aumento de fibroblastos no tecido gengival afetado por doença periodontal induzida (GÜRKAN et al., 2009). Interpolando uma posição mais completa, em outro estudo realizado em 2004, os autores utilizaram a técnica de *Western Blot* para analisar o tecido gengival de coelhos e demonstraram

que existem tanto receptores AT1 como receptores AT2 para angiotensina em fibroblastos gengivais. Demonstrando ainda, que a estimulação pela angiotensina II gera uma resposta proliferativa de fibroblastos (OHUCHI et al., 2004).

Também foi demonstrado que a estimulação do receptor de angiotensina AT2 induz a liberação de substâncias vasodilatadoras, como as bradicininas e o óxido nítrico (SOSA-CANACHE et al., 2000). O uso de fármacos vasodilatadores podem aumentar o fluxo sanguíneo local e favorecer o desenvolvimento do crescimento gengival e da doença periodontal (VAN DER WALL; TUINZING; HES, 1985)(SAUGET et al., 1992).

Os bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRAs) ligam-se aos receptores AT1 mas não aos AT2 (BURNIER; BRUNNER, 1998). Assim existe a hipótese de que ao bloquearem os receptores tipo 1, ocorre um aumento na fração livre da angiotensina II para se ligar aos os receptores AT2 causando vasodilatação. Sendo assim, os BRA's e os diuréticos tiazídicos podem ter efeitos vasodilatadores no tecido periodontal potencializando a doença periodontal e piorando a saúde oral. Estas hipóteses permitem sugerir que os anti-hipertensivos podem afetar de forma direta ou indireta a saúde oral, o fluxo salivar estimulado e não estimulado bem como os componentes salivares pelo FTIR, o que justifica a realização deste estudo.

Considerando que a espectroscopia no infravermelho é uma das mais importantes técnicas analíticas disponíveis atualmente, pretendeu-se avaliar a composição da saliva pelo espectrômetro de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) em regiões com espectro eletromagnético entre 4000 cm^{-1} e 400 cm^{-1} . Esta técnica permite identificar com grande acurácia as terminações C-H, O-H e N-H de proteínas, a composição lipídica e compostos glicídicos por meio de FTIR. A avaliação dos picos $PT1=1503-1440\text{ cm}^{-1}$, $PT2=1317-1249\text{ cm}^{-1}$ e $PT=31190-936\text{ cm}^{-1}$ permitem a determinação de proteínas totais. A avaliação dos picos $IA1=1567-1526\text{ cm}^{-1}$ e $IA=1488-1406\text{ cm}^{-1}$ permitem a determinação de Imunoglobulina A. A avaliação de $C1=1943-1526\text{ cm}^{-1}$, $C2=1391-1249\text{ cm}^{-1}$ e $C3=1115-973\text{ cm}^{-1}$ permitem a determinação de cortisol salivar. Portanto esta técnica está adequada para determinar componentes salivares (NAZEER, 2017b).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar índices de saúde oral, fluxo salivar e componentes salivares de indivíduos não hipertensos, hipertensos em uso de losartana e hipertensos em uso de losartana e hidroclorotiazida.

3.2 Objetivos Específicos

-Avaliar a saúde oral de hipertensos por meio do Índice de Dentes Perdidos, Obturados e Cariados (CPOD) e da prevalência de doença periodontal, diagnosticada por meio do Índice Comunitário Periodontal (CPI) e da Perda de Inserção Periodontal (PIP);

-Determinar o fluxo salivar não estimulado (FSNE) e sob estimulação mecânica com parafilme (FSE);

-Mensurar grupos funcionais de proteínas, lipídeos, glicídeos e de outras biomoléculas salivares por meio da Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR);

-Investigar possíveis correlações dos índices de saúde oral, do fluxo salivar e da composição salivar com o uso de losartana e de losartana com hidroclorotiazida.

4 ARTIGO 01



ASSESSMENT OF ORAL HEALTH, OF SALIVA FLOW RATE AND SALIVA COMPONENTS OF HYPERTENSIVE PATIENTS UNDERGOING ANTIHYPERTENSIVE THERAPY.

Adriele Laurinda Silva^{1,2}, Léia Cardoso-Sousa¹, Aletheia Moraes Rocha², Eva Mendes Monteiro^{1,2}, Emilia Maria Gomes Aguiar¹, Ana Paula Turrioni Hidalgo³, Marcos Luiz Ferreira Neto¹, Robinson Sabino-Silva^{1*}

1 Department of Physiology, Institute of Biomedical Sciences, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil.

2 Department of Dentistry, Undergraduate course in Dentistry, Faculdade Patos de Minas (Patos de Minas College), Patos de Minas, Minas Gerais, Brazil.

3 Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil.

*Corresponding author: robinsonsabino@gmail.com (RSS)

Abstract

Systemic artery hypertension has a high caseness and world-wide prevalence. The impact of arterial hypertension and of the use of antihypertensives in oral health has not yet been established. Therefore, this paper aimed at assessing rates for oral health, saliva flow rate and saliva composition in non-hypertensive patients and hypertensive patients taking losartan and hydrochlorothiazide. In order to do that, rate of Decayed, missing or filled Teeth (DMFT) the presence of periodontal disease, non-stimulated saliva flow rate (NSFR), stimulated saliva flow rate (SSFR) using parafilm and saliva components using Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). The 31 participants were broken down into: non-hypertensive (n=11), hypertensive + losartan (H+L, n=11) and hypertensive + losartan with hydrochlorothiazide (H+L/H, n=9). For quantitative variables, means and standard deviations have been determined; the groups were compared using the ANOVA tests and e Tukey post-hoc test. For qualitative variables, absolute and relative frequencies were determined, together with the Fisher test, correlation of Contingency Coefficients and determination of Prevalence Ratio (PR). A significance level was used of the 5% ($p < 0.05$). The results showed that H+L and H+L/H have an increased DMFT ($p < 0.05$) in relation to non-hypertensive patients. Periodontal disease was more prevalent in people who received medication, as relative frequency in non-hypertensives was 9.1%, where as for H+L it was 27.3% ($p > 0.05$ and a PR of 2.997) and for H+L/H it was 55.6% ($p < 0,05$ and a PR of 6.106). Periodontal disease was correlated to the H+L/H (Contingency Coefficient: 0.450; $p < 0.05$), however, this correlation does not occur to the H+L ($p > 0.05$). There were no statistical differences ($p > 0.05$) in NSFR, in SSFR and in saliva composition of components determined via FTIR. We have concluded that hypertensive patients treated with losartan and losartan/hydrochlorothiazide have a higher DFMT rate, a lower rate of salutary teeth and greater prevalence of periodontal disease than non-hypertensive individuals. The association of hydrochlorothiazide did not provide for additional changes in oral health when compared to monotherapy using losartan. Changes in oral health were not correlated with saliva flow rate and composition, which indicates that other factors must be responsible for these chances in oral health.

Keywords: Hypertension; Arterial Pressure; Saliva; Periodontal Diseases; DMFT Index; Antihypertensives.

Introduction

Hypertension is a challenging public health problem worldwide for its high incidence and strong correlation with strokes, coronary disease and renal outcomes. In Brazil, it affects 32.5% of adult individuals, contributing both directly or indirectly to 50% of deaths from cardiovascular diseases(1). It is known that periodontitis is more prevalent in hypertensive individuals and that hypertensive patients with periodontitis display harmed arterial pressure control(2)(3)(4). However, the relation between arterial hypertension to decayed, missing and filled teeth index (DMFT), periodontal disease, saliva flow rate and saliva composition has not yet been established.

Saliva is an important factor in controlling oral microbiota. Besides, hyposalivation decrease in its flow rate cause an increase in prevalence of caries and periodontal disease(5). In experimental models it was shown that an acute increase in arterial pressure causes an increase in the sympathetic nerve activity to salivary glands (6). We have also previously shown that non-stimulated saliva secretion is reduced in hypertensive animals(7). Changes in protein expression of submaxillary glands of hypertensive rats have also been described, with 35 proteins that were over expressive in relation to normotensive rats standing out(8).

Some studies showed reduction in salivary flow rate under hypertensive therapy (9)(10). However, no correlation between the use of antihypertensives and saliva flow rate was described in another study (11). It was also shown that hypertensive patients undergoing antihypertensive therapy also showed greater levels of *Streptococcus mutans*, *Lactobacilos spp.* and *Candida spp.*(10) and a decrease in pH of non-stimulated saliva(11).

Antagonists of angiotensin receptors (losartan) and thiazide diuretics (hydrochlorothiazide) are often used in monotherapy or in association under

hypertensive therapy . There are so far no studies to assess whether association of hypertensive therapy can have an added effect in possible oral changes caused by monotherapy. Therefore, the goal of this study was to assess the decayed, missing and filled teeth (DMFT) index, the presence of periodontal disease, non-stimulated saliva flow rate (NSFR), stimulated saliva flow rate (SSFR) using parafilm and saliva components using Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) in hypertensive patients being treated with losartan, in monotherapy or in association with hydrochlorothiazide.

Materials and Methods

Study sample

This research was approved by the Human Research Ethics Committee from Federal University of Uberlandia (UFU) number CAAE 55582016.0.0000.5152. All selected individuals were invited to participate in this cross-sectional observational study and sign the Free Informed Consent Form (FICF), which provided them with information on the objectives, risks and benefits of the study.

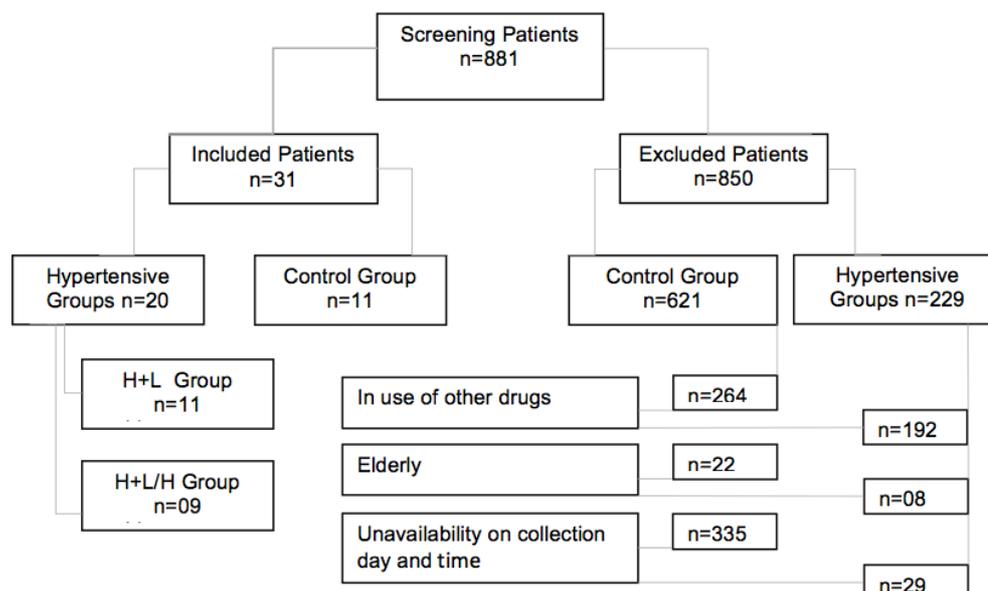
The assessment of oral health and collection of saliva was carried out in a dentistry clinic at “Faculdade Patos de Minas”. Samples collection occurs between 08:00 and 10:00 AM to prevent circadian variations in saliva production and composition.

The thirty-one participants were broken down into non-hypertensive (control group), hypertensive under treatment with losartan (H+L) up to 100mg/day and

hypertensive under treatment with losartan and hydrochlorothiazide (H+L/H) up to 100mg and 25mg/day. Inclusion criteria for the study were: individuals from both gender aged between 18 and 65 years who had been undergoing treatment at the dentistry clinic for at least 6 months prior to the execution of the research. Non-hypertensive subjects should not have a previous diagnosis of hypertension and their blood pressure should be below 140/90mmHg. H+L and H+L/H should have been diagnosed with hypertension at least one year before and be under medication for that period. Exclusion criteria were: elderly people, individuals using any other drugs (including other antihypertensives), individuals with glandular infections, undergoing head and neck cancer radiation therapy, with Sjogren syndrome, Diabetes Mellitus type 1 or 2, neurological disorders or any other syndromes.

The screening for participant selection was based on a population of 881 patients (Fig 1). 850 patients were excluded (Control Group n = 621 and hypertensive group n = 229) because they were taking other drugs including other antihypertensive drugs, were elderly or were not available for participation in the data collection. Thus, 31 participants (Control group = 11 and Hypertensive group n = 20) were included.

Figura 01. Flow of participants through the study.



Measuring of arterial pressure, collection of saliva and saliva flow rate

After completing the demographic data form and measurement of arterial pressure, the saliva was harvested from all participants. After that, the DMTF index and periodontal state evaluation of subjects were assessed. In order to measure arterial pressure, the protocol recommended by the Seventh Brazilian Arterial Hypertension Directive was followed; measurement was made using dully calibrated aneroid devices and stethoscopes in triplicate, and the mean of the last two measurements was used(1). For analysis and classification of systemic arterial pressure values, the criteria in the Eight Report of the Joint National Committee (JNC8) were adopted(12). Arterial pressure was considered normal and borderline when the systolic pressure was lower than 140 mmHg and the diastolic one was lower than 90 mmHg. Voluntaries using antihypertensive drugs were considered as hypertensive patients.

Collection of saliva was made with the patients comfortably seated, and they were first instructed to not drink alcohol for 24 hours before the harvesting and not ingest any food or beverages at least 2 hours prior to that. Oral hygiene was made one hour before saliva harvesting. For harvesting and assessment of non-stimulated saliva flow rate (NSFR), the patient used a polypropylene flask for 5 minutes. In order to collection stimulated saliva, stimulation was done by chewing 0.3 g of parafilm (Parafilm, Merifeld, USA) at a ~50 cycles per minute frequency(7).

In order to assess saliva flow rate, the flask was weighted before and after harvesting so as to calculate the difference between the empty and full flask. Non-stimulated saliva flow rate (NSFR) stimulated saliva flow rate (SSFR) were expressed as volume of saliva produced per minute (ml/min). Immediately after sample collection, the saliva was refrigerated at -20 C° until the processing(6).

Assessment of decayed, missing and filled teeth (DMFX) and periodontal disease

Both for the assessment of the DMTF index and Community Periodontal Index and Periodontal Insertion Loss (parameters for diagnosing periodontal disease) were made by a single trained and calibrated dentist. DMTF index was performed according to the SB Brazil 2010 Project(13).

Periodontal condition was assessed using the Community Periodontal Index (CPI) and the Periodontal Insertion Loss (PIL) on an individual tooth basis. CPI assesses periodontal condition relating to health state, bleeding and presence of calculus or pocket for all teeth (13).

Loss of periodontal insertion along each sextant was assessed using the Periodontal Insertion Loss (PIL) considering the following values: up to 3 mm, from 4 to 5 mm, from 6 to 8 mm, from 9 to 11 mm, 12 mm or more and excluded sextant. Therefore, in order to definition periodontal disease, the following variables were taken into account: bleeding during probing, presence of ≥ 4 mm periodontal pocket and periodontal insertion larger than 3mm(14).

Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) Analysis

Saliva were centrifuged for 2 minutes at 3,000 rpm. Then, 100 μ l were lyophilized and place in an ATR crystal for analysis along a 4000-400 cm^{-1} region via Fourier transform infrared spectroscopy with total attenuated reflectance accessories (FTIR-ATR Vertex 70, BrukerOptics, Reinstetten, Germany). Thirty-two sweeps per

analysis at a 4 cm^{-1} resolution were carried out(15). Spectra were normalized using the vector method and adjusted at baseline correction. Band regions were obtained using the Opus 6.5 software (BrukerOptics, Reinstetten, Germany). Spectra of vibrational modes were processed in the Origin Pro 9.0 software (OriginLab, Northampton, MA, USA).

Statistical Analysis

Data were tabulated in specific spreadsheets and were later submitted to statistical analyses. For quantitative variables, means of their respective standard deviations (SD) were established, together with lower and upper limits of the 95% Confidence Interval (CI95%). The results were submitted to normality and homoscedasticity tests, thus the values were compared using a one way variance analysis (ANOVA) for independent data using the Tukey post-hoc test. Significance level established was 5% (descriptive value of $P < 0.05$). For qualitative variables, absolute and relative frequencies, Fischer test were defined; after that, correlation tests were carried out using the Contingency Coefficient correlation and Prevalence ratio tests with the help of the *GraphPadPrism* v. 3.02 software (GraphPad, USA).

RESULTS

The table 01 shows that thirty-one participants were involved. Age mean among control, H+L and H+L/H individuals was similar ($p > 0.05$), averaging from 50 to 52 years. Body mass index was also similar ($p > 0.05$) among control, H+L and H+L/H individuals. The Fisher test showed as no variation in races ($p=0.192$) or consumption of cariogenic foods ($p=1.000$) among control, H+L and H+L/H individuals. H+L and H+L/H individuals had similar hypertension times ($p=0.792$). Besides that, Systolic Arterial Pressure (SAP) and Diastolic Arterial Pressure (DAP) was similar ($p>0,05$) among control, H+L and H+L/H individuals, indicating the effectiveness of the therapy for blood pressure maintenance (table 01).

Table 01. Demographic and blood pressure data of participants.

Variable	Group	n	Mean and SD	P value*	CI95%
Age	Control	11	50.55± 4.89		47.26 – 53.83
	H+L	11	52.45± 10.37	0.926	45.46 – 59.42
	H+L/H	9	50.44±7.53	1.000	44.65 – 56.24
BMI	Control	11	26.66±4,91		23.36 – 29.95
	H+L	11	31.37±8.04	0.294	25.97 – 36.76
	H+L/H	9	30.59±5.86	0.494	26.09 – 35.10
SBP	Control	11	117.73±14.31		108.18 – 127.27
	H+L	11	142.75±19.37	0.391	116.7 – 142.75
	H+L/H	09	132.72±20.48	0.294	117.4 – 148.52
DBP	Control	11	81.82±9.29		75.57 – 88.06
	H+L	11	88.09±14.97	0.611	78.03 – 98.15
	H+L/H	09	88.89±11.40	0.559	80.13 – 97.05

SD, Standard Deviation; CI95% LL, 95% Confidence Interval Lower Limit; CI95%UL, 95% Confidence Interval Upper Limit for mean; BMI, Body Mass Index in kg/m^2 ; SAP, Systolic Blood Pressure in mmHg; DAP, Diastolic Blood Pressure in mmHg.

* Tukey Test: medicated vs control.

Non-stimulated salivary flow rate (NSFR) and stimulated salivary flow rate (SSFR) did not display statistically significant differences ($p > 0.05$) among control, H+L and H+L/H individuals (table 02).

Table 02. Non-Stimulated Saliva Flow Rate (NSFR) and Stimulated Saliva Flow Rate (SSFR)

Variable	Group	n	Mean and SD	P value*	CI95%
NSFR**	Control	11	0.39±0.12		0.32 – 0.47
	H+L	11	0.39±0.13	1.000	0.31 – 0,48
	H+L/H	9	0.33±0.14	0.698	0.22 – 0.44
SSFR ⁺	Control	11	0.93±0.48		0.61 – 1.25
	H+L	11	0.86±0.52	0.981	0.51 – 1.21
	H+L/H	9	0.94±0.45	1.000	0.59 – 1.28

SD, Standard Deviation; CI95%, Confidence Interval

* Tukey Test, medicated vs control; ** Non-stimulated saliva flow rate in ml/min; ⁺ Stimulated saliva flow rate in ml/min.

The Table 03 shows values related to DMFT index among control, H+L and H+L/H individuals. DMFT index was increased ($p < 0.05$) in H+L and H+L/H hypertensive patients when compared to the control ones. There was no difference ($p > 0.05$) in this DMFX index among hypertensive H+L and H+L/H patients. Also, it was shown that the presence of decayed teeth, missing teeth or filled teeth was similar ($p > 0.05$) among control, H+L and H+L/H individuals. However, a decrease ($p < 0.05$) in salutary teeth was noticed in H+L and H+L/H hypertensive patients when compared to the control ones (Table 03).

Table 03. Data on DMFT, number of decayed, missing, filled and salutary teeth.

Variable	Group	N	Mean and SD	P value*	CI95%
DMFT	Control	11	16.45±4.84		13.20 – 19.71
	H+L	11	24.18±4.87	0.004 [#]	20.91 – 27.46
	H+L/H	09	23.67±3.80	0.013 [#]	20.74 – 26.59
Decayed Teeth	Control	11	0.73±1.79		-0.48 – 1.93
	H+L	11	0.55±1.25	0.972	-0.32 – 1.41
	H+L/H	09	1.44±2.51	0.677	-0.48 – 3.37
Missing Teeth	Control	11	8.55±7.79		3.31 – 13.78
	H+L	11	15.36±8.54	0.164	9.63 – 21.10
	H+L/H	09	14.44±9.34	0.288	7.26 – 21.63
Filled Teeth	Control	11	7.18±4.75		3.99 – 10.37
	H+L	11	8.45±5.77	0.865	4.58 – 12.33
	H+L/H	09	6.78±9.91	0.987	1.47 – 12.09
Salutary Teeth	Control	11	15.55±4.85		12.29 – 18.80
	H+L	11	7.64±4.57	0.010 [#]	4.57 – 10.70
	H+L/H	09	9.33±4.71	0.018 [#]	5.71 – 12.96

PD, Standard Deviation; CI95Confidence Interval for mean; * Tukey Test: medicated vs control. # Statistical significance

In relation to the presence of periodontal disease, results showed that 27.7% of participants taking losartan had that condition, against 9.1% of the control patients. Even though correlation using the Contingency Coefficient was low (0.229) and with no statistical significance ($p > 0.05$), prevalence ratio was 2.997, so was increased by 75%; that is, the use of losartan increased in about 3 times the prevalence of periodontal disease in those participants against the control ones (table 04). The results also showed that 55.6% of participants that used an association of losartan and hydrochlorothiazide had periodontal disease, against 9.1% of control individuals. Correlation using the Contingency Coefficient (0.450) showed statistical significance ($p > 0.05$). Prevalence ratio of periodontal disease in those participants was 6.106, so the prevalence ratio was increased by 83,3%; that is, the use of losartan with hydrochlorothiazide increased in about 6 times the prevalence of periodontal disease in those participants against the control ones (table 04). However, this drug association

did not cause greater prevalence of periodontal disease when compared to losartan in monotherapy ($p > 0.05$) (table 04).

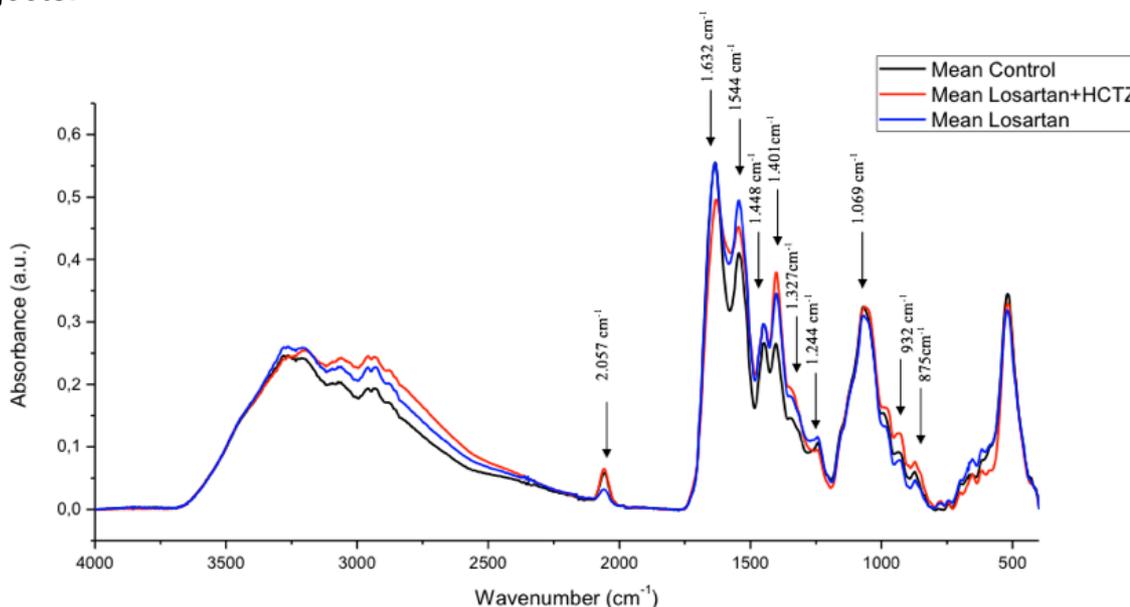
Table 04. Statistical data on the correlation between periodontal disease and the use of antihypertensives.

Dependent variable statistical analysis		Comparison of Control vs Losartan				Comparison of Control vs Losartan and Hydrochlorothiazide				Comparison of Losartan vs Losartan and Hydrochlorothiazide			
		Control		H+L		Control		H+L/H		H+L		H+L/H	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Periodontal Disease	Yes	1	9.1	3	27.3	1	9.1	5	55.6	3	27.3	5	55.6
	No	10	90.9	8	72.7	10	90.9	4	44.4	8	72.7	4	44.4
	Total	11	100	11	100	11	100	9	100	11	100	9	100
Fischer Test	P value	0.586				0.038 [#]				0.205			
Correlation via the contingency coefficient C	Value	0.229				0.450				0.279			
	P value	0.269				0.024 [#]				0.199			

H+L, hypertensives using losartan; H+L/H, hypertensive using losartan and hydrochlorothiazide; # Statistical significance ($p < 0.05$).

Mean of infrared spectra obtained from control individuals and H+L and H+L/H hypertensive patients are shown in figure 02. In order to interpret molecular components related to each vibrational mode, we prepared table 05. Areas of vibrational modes showing a series of specific components demonstrate that saliva composition was similar ($p > 0.05$) in all analyzed saliva components, which are presented in figure 03.

Figure 02. Mean infrared spectra of control, hypertensive under treatment with losartan and hypertensive under treatment with losartan/hydrochlorothiazide subjects.



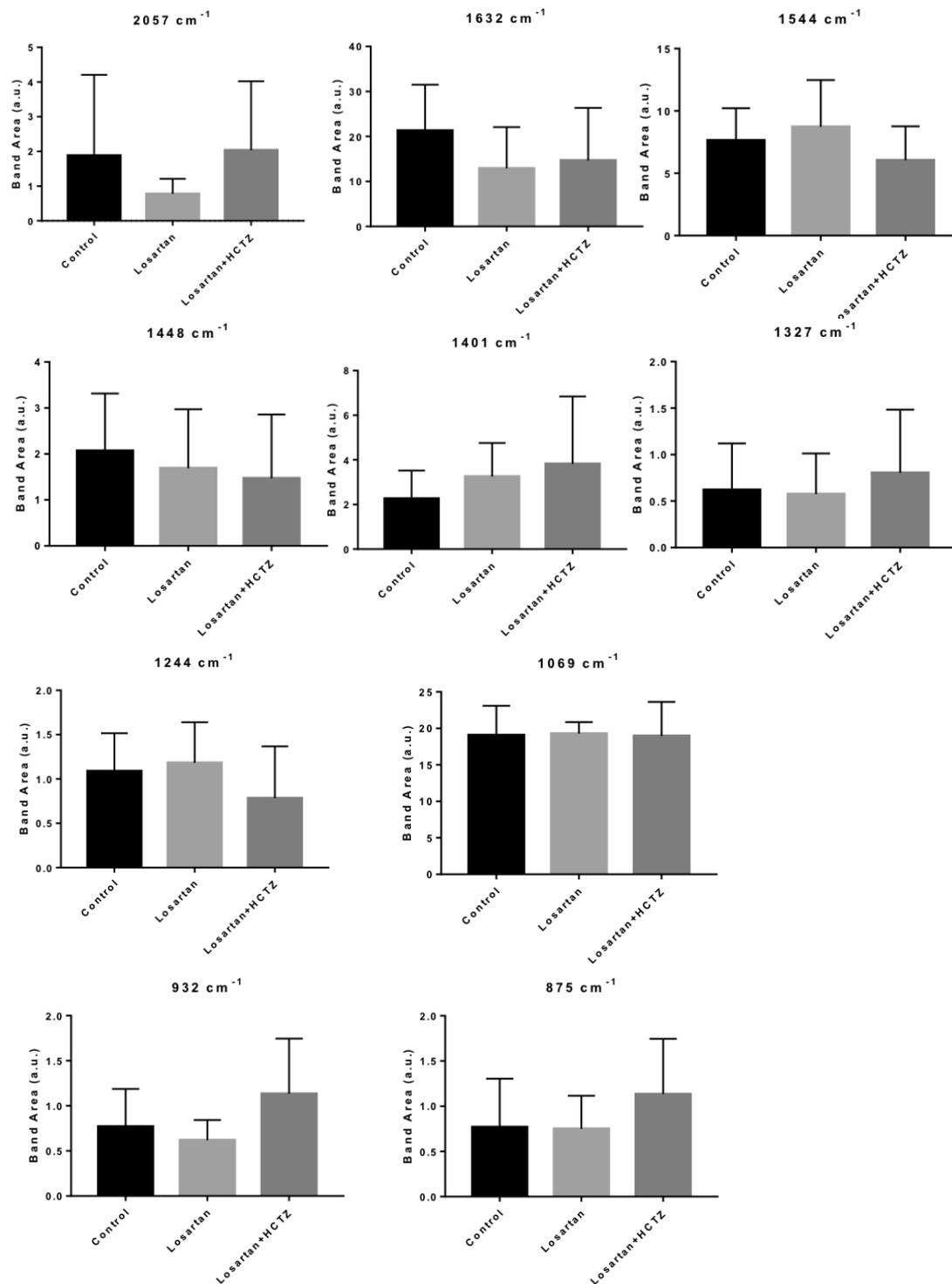
Source: author

Table 05. ATR FT-IR peak component identification of saliva.

Peak Frequency (cm ⁻¹)	Component Identification	Vibrational Mode
2,057	Thiocyanate (SCN ⁻)	C=C, C=N stretching
1,632	Amide I (β -sheets)	C=O stretching
1,544	Amide II	N-H bending coupled to C- N stretching
1,448	Methylene bending of amino acid side chains, lipids & proteins	Asymmetric & symmetric CH ₂ bending
1,401	Proteins and lipids	CH ₃ bending symmetric, COO ⁻ stretch symmetric
1,327	Proteins and lipids	CH ₃ bending symmetric, COO ⁻ stretch symmetric
1,244	Amide III/Phospholipids	Asymmetric C-N stretching, PO ²⁻ stretching
1,069	Sugar moieties (glycosylated proteins)	CH ₂ OH groups, C-O stretching & COH groups bending, symmetric PO ²⁻ stretching
932	Phospholipids and Carbohydrates	Strain C-O, C-OH, C-C, C-O-C. Stretching symmetric N+(CH ₃) ₃
875	DNA	Left-handed helix DNA (Z form)

Source: (16)(17)

Figure 03. Spectral salivary composition of control, hypertensive under treatment with losartan and hypertensive under treatment with losartan/hydrochlorothiazide (HCTZ) subjects.



Caption: * Tukey Test: medicated vs control 2.057 cm^{-1} , Thiocyanate; 1.632 cm^{-1} , Amide I; 1.544 cm^{-1} , Amide II; 1.448 cm^{-1} , Methylene bending of amino acid side chains, lipids and proteins; 1.401 cm^{-1} , proteins and lipids; 1.327 cm^{-1} , proteins and lipids; 1244 cm^{-1} , amide/phospholipids; 1.069 cm^{-1} , glycosylated proteins; 875 cm^{-1} , DNA.

Source: author

Discussion

In this study we can see that participants using antihypertensive therapy as losartan and hydrochlorothiazide showed worse oral health in relation to control ones. This can be shown by a higher DMFT index and by a decrease in still-salutary teeth of hypertensive patients undergoing losartan monotherapy or losartan/hydrochlorothiazide therapy. Also, it was shown that hypertensive patients undergoing losartan/hydrochlorothiazide therapy displayed greater chances of periodontitis development when compared to the hypertensive patients under monotherapy with losartan and controls. Apparently, the increase in the DMFT index and in the presence of periodontal disease are not related to non-stimulated salivary flow rate (NSFR), stimulated salivary flow rate (SSFR) and salivary composition of analytes measured using FTIR. We believe new studies will be required to assess the pathophysiological mechanism of oral changes described in this paper.

It is important to emphasize that antihypertensive therapy using monotherapy with losartan and the losartan/hydrochlorothiazide association were effective in normalizing arterial pressure. Therefore, we believe that a large part of the changes described in hypertensive patients undergoing antihypertensive therapy is due to side effects of the drugs. Hydrochlorothiazide in association with losartan did not seem to have a major effect on oral health rates related to decayed, missing or filled teeth, as these rates were similar to the values displayed by hypertensive patients treated with losartan monotherapy. Hypertensive patients under therapy with diuretics showed an increase in the presence of caries when compared to normotensive individuals(18). We did not find in the literature other studies assessing the effect of both

antihypertensive therapies in oral health parameters related to decayed, missing and filled teeth index.

It is known that high blood pressure levels are related to the presence of periodontal disease(19)(20)(3)(21). The increase in the risk of periodontal diseases for patients undergoing antihypertensive therapy described here corroborates another study carried out in Puerto Rico, which indicated that hypertensive patients undergoing antihypertensive therapy had a greater frequency of severe periodontitis(22). We also showed the prevalence ratio of 2.997, that is, the use of losartan increased in about 3 times the prevalence of periodontal disease in those participants against the control ones, so the prevalence ratio was increased by 75%. These results indicate that losartan can compromise periodontal health due to action on the RAS.

However, we did not find another study in the literature that assessed the effect of hydrochlorothiazide in monotherapy or in association with other antihypertensive therapies in the development of periodontitis. Considering that the dual therapy with losartan and hydrochlorothiazide displayed an increase of presence of periodontitis 6.106 times higher than controls, so the prevalence ratio was increased by 83,3%. Besides, we believe that diuretics also effectively contribute for worsening the periodontal condition of hypertensive patients. However, the risk of periodontitis was similar among patients undergoing losartan monotherapy and losartan and hydrochlorothiazide therapy ($p>0.05$). This indicates that association of these drugs causes no harm to the periodontal health of hypertensive patients.

Recently, it was described that hypertensives undergoing therapy using diuretics showed an increased caries rate, a decrease in salivary secretion, a change in pH and a change in the ionic composition when compared to normotensives(18). On the other hand, we showed showed no evidences of changes in the salivary flow rate

and similar salivary composition. We believe the divergence on saliva composition is due to the kind of component being analyzed, since there were evidences of changes in several ions in the paper of Prasanthi et al. (2014) and here we assessed protein, lipid and glycidic composition using vibrational modes via FTIR.

As observed in our study in the group with antihypertensive treatment alone we did not observe an increase in the prevalence of periodontitis, however, the combined antihypertensive treatment evidenced an increase in the incidence of periodontal diseases. It has already been described that antihypertensive therapy with blocking of the renine-angiotensin system (RAS) causes an increase in the prevalence of periodontitis associated with increase of >5mm deep periodontal pockets when compared to other antihypertensive therapies (23).

In a 2005 study by Proctor et al.,(24) It was shown that fluid restrictions due to the frequent use of diuretics predispose to both caries and gingival inflammation. Another possibility that is also associated with combined pharmacological therapy is the presence of losartan. It is believed that in the oral cavity, amounts of nitric oxide (NO) present in the periodontal tissues and saliva are part of the natural nonspecific mechanisms of defense against pathogenic bacteria, whereas higher concentrations of NO contribute to the tissue destruction, including periodontal disease (25)

In the study published by Nemati et al., it was shown that losartan decreases secretion of interleukin-1 beta (IL-1 β) by polymorphonuclear leukocytes induced by lipopolysaccharides(26). Besides, losartan did not change IL-6 interleukin concentration in plasma(27). On the other hand, hydrochlorothiazide causes an increase in the secretion of this interleukin(26). Thus, we see the need for further studies to understand these pathophysiological mechanisms.

A limitation of this study is a lack of an analysis of hypertensives not undergoing

drug treatment to allow for a separate analysis of the effect of arterial hypertension and the antihypertensive therapy .

Conclusion

Hypertensives undergoing losartan therapy and therapy of losartan associated to hydrochlorothiazide have worse oral health than the normotensive controls; this is evidenced by their higher DMFT index and a decrease in salutory teeth. Also, it was shown an increase in the prevalence of periodontal diseases in hypertensive undergoing antihypertensive therapy. Considering that non-stimulated salivary flow rate, stimulated salivary flow rate and salivary composition were similar in those patients when compared to the normotensive ones, we believe that saliva did not promote the oral changes described in those hypertensive patients undergoing antihypertensive therapy.

References

1. Malachias MVB, Souza WKSB de, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandao AA, Neves MFT, et al. Capítulo 3-Avaliação Clínica e Complementar. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3):14–17.
<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160153>
2. Nesse W, Dijkstra P, Abbas F, Spijkervet F, Stijger A, A.H. Tromp J, et al. Increased Prevalence of Cardiovascular and Autoimmune Diseases in Periodontitis Patients: A Cross-Sectional Study. *J Periodontol.* 1º de novembro de 2010;81:1622–8.
DOI: 10.1902/jop.2010.100058
3. Iwashima Y, Kokubo Y, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kosaka T, et al. Additive Interaction of Oral Health Disorders on Risk of Hypertension in a Japanese Urban Population: The Suita Study. *Am J Hypertens.* 1º de maio de 2014;27(5):710–9.

DOI: 10.1902/jop.2010.100058

4. Rivas-Tumanyan S, Spiegelman D, Curhan GC, Forman JP, Joshipura KJ. Periodontal Disease and Incidence of Hypertension in the Health Professionals Follow-Up Study. *Am J Hypertens*. julho de 2012;25(7):770–6.

DOI: 10.1038/ajh.2012.32

5. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001;85(2):162–169.

DOI: 10.1067/mpr.2001.113778

6. Sabino-Silva R, Okamoto MM, David-Silva A, Mori RC, Freitas HS, Machado UF. Increased SGLT1 expression in salivary gland ductal cells correlates with hyposalivation in diabetic and hypertensive rats. *Diabetol Metab Syndr*. 24 de outubro de 2013;5:64.

DOI: 10.1186/1758-5996-5-64

7. Sabino-Silva R, Alves-Wagner ABT, Burgi K, Okamoto MM, Alves AS, Lima GA, et al. SGLT1 protein expression in plasma membrane of acinar cells correlates with the sympathetic outflow to salivary glands in diabetic and hypertensive rats. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 14 de setembro de 2010;299(6):E1028–37.

DOI: 10.1152/ajpendo.00395.2010

8. Zhang J, Zhong L-J, Wang Y, Liu L, Cong X, Xiang R-L, et al. Proteomic analysis reveals an impaired Ca²⁺/AQP5 pathway in the submandibular gland in hypertension. *Sci Rep [Internet]*. 6 de novembro de 2017 [citado 18 de novembro de 2017];7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5674029/>

DOI: 10.1038/s41598-017-15211-

9. Streckfus CF, Welsh S, Strahl RC. Diminution of parotid IgA secretion in an elderly black population taking antihypertension medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. janeiro de 1991;71(1):50–4.

PMID: 1671613

10. Nonzee V, Manopatanakul S, Khovidhunkit S-OP. Xerostomia, hyposalivation and oral microbiota in patients using antihypertensive medications. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. janeiro de 2012;95(1):96–104.

PMID: 22379748

11. Kagawa R, Ikebe K, Enoki K, Murai S, Okada T, Matsuda K, et al. Influence of hypertension on pH of saliva in older adults. *Oral Dis*. 1º de julho de 2013;19(5):525–9.

DOI: 10.1111/odi.12043

12. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 5 de fevereiro de 2014;311(5):507–20.

DOI: 10.1001/jama.2013.28442
13. SB Brasil 2010: pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais. 1ª edição. Brasília - DF: Ministério da Saúde : Secretaria de Atenção à Saúde : Secretaria de Vigilância em Saúde; 2014. 116 p.

ISBN 978-85-334-1987-2
14. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J*. 1º de setembro de 2009;54(s1):S11–26.

<https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01140.x>
15. Khaustova S, Shkurnikov M, Tonevitsky E, Artyushenko V, Tonevitsky A. Noninvasive biochemical monitoring of physiological stress by Fourier transform infrared saliva spectroscopy. *The Analyst*. 2010;135(12):3183.

DOI: 10.1039/c0an00529k
16. Orphanou C-M. The detection and discrimination of human body fluids using ATR FT-IR spectroscopy. *Forensic Sci Int*. julho de 2015;252:e10–6.

DOI: 10.1016/j.forsciint.2015.04.020
17. Nazeer SS, Samrid R, Perez-Guaita D, Prachaney P, Chaisiwamongkol K, Pakdeechote P, et al. Monitoring the biochemical alterations in hypertension affected salivary gland tissues using Fourier transform infrared hyperspectral imaging. *The Analyst*. 10 de abril de 2017;142(8):1269–75.

DOI: 10.1039/c6an02074g
18. Prasanthi B, Kannan N, Patil R. Effect of Diuretics on Salivary Flow, Composition and Oral Health Status: A Clinico-biochemical Study. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(4):549–53.

DOI: 10.1039/c6an02074g
19. Engström S, Gahnberg L, Högberg H, Svärdsudd K. Association between high blood pressure and deep periodontal pockets. *Ups J Med Sci*. 2007;112(1):95–103.

PMID: 17578812
20. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: The concept of dental hypertension. *Atherosclerosis*. 1º de novembro de 2011;219(1):1–9.

DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.030

21. Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, Agossa K, Gaertner S, Tenenbaum H, et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 1º de outubro de 2016;180:98–112.

DOI: 10.1016/j.ahj.2016.07.01

22. Rivas-Tumanyan S, Campos M, Zevallos JC, Joshipura KJ. Periodontal disease, hypertension and blood pressure among older adults in Puerto Rico. *J Periodontol*. fevereiro de 2013;84(2):203–11.

DOI: 10.1902/jop.2012.110748

23. Rodrigues M, Barbirato D, Luiz RR, Scharfstein J, Salles GF, Feres-Filho EJ. Effect of antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors on chronic periodontitis: a case-control study. *Oral Dis*. novembro de 2016;22(8):791–6.

DOI: 10.1111/odi.12551

24. Proctor R, Kumar N, Stein A, Moles D, Porter S. Oral and dental aspects of chronic renal failure. *J Dent Res*. março de 2005;84(3):199–208.

DOI: 10.3109/10641963.2010.49652

25. Uğar-Cankal D, Ozmeric N. A multifaceted molecule, nitric oxide in oral and periodontal diseases. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. abril de 2006;366(1–2):90–100.

DOI: 10.1016/j.cca.2005.10.018

26. Nemati F, Rahbar-Roshandel N, Hosseini F, Mahmoudian M, Shafiei M. Anti-Inflammatory Effects of Anti-Hypertensive Agents: Influence on Interleukin-1 β Secretion by Peripheral Blood Polymorphonuclear Leukocytes from Patients with Essential Hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 1º de abril de 2011;33(2):66–76.

DOI: 10.3109/10641963.2010.496521

27. Andrzejczak D, Górska D, Czarnecka E. Influence of enalapril, quinapril and losartan on lipopolysaccharide (LPS)-induced serum concentrations of TNF-alpha, IL-1 beta, IL-6 in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Pharmacol Rep PR*. agosto de 2007;59(4):437–46.

PMID: 17901573

REFERÊNCIAS

AFRAMIAN, D. J.; DAVIDOWITZ, T.; BENOLIEL, R. The distribution of oral mucosal pH values in healthy saliva secretors. **Oral Diseases**, v. 12, n. 4, p. 420–423, jul. 2006.

DOI: 10.1111/j.1601-0825.2005.01217.x

BALLOU, S. P.; LOZANSKI, G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. **Cytokine**, v. 4, n. 5, p. 361–368, set. 1992.

PMID: 1420997

BORELLI, F. A. et al. Hipertensão arterial no idoso: importância em se tratar. **Rev Bras Hipertens**, v. 15, n. 4, p. 236–9, 2008.

BRATER, D. C. Diuretic Therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 6, p. 387–395, 6 ago. 1998.

DOI: 10.1056/NEJM199808063390607

BURNIER, M.; BRUNNER, H. R. Angiotensin II receptor antagonists in hypertension. **Kidney International. Supplement**, v. 68, p. S107-111, dez. 1998.

PMID: 9839293

CASSOLATO, S. F.; TURNBULL, R. S. Xerostomia: clinical aspects and treatment. **Gerodontology**, v. 20, n. 2, p. 64–77, dez. 2003.

PMID: 14697016

CHATTERTON, R. T. et al. Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. **Clinical Physiology (Oxford, England)**, v. 16, n. 4, p. 433–448, jul. 1996.

PMID: 8842578

CORVOL, P.; PLOUIN, P.-F. Angiotensin II receptor blockers: current status and future prospects. **Drugs**, v. 62 Spec No 1, p. 53–64, 2002.

PMID: 12036389

DINH, Q. N. et al. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 406960, 2014.

DOI: 10.1155/2014/406960

EMMELIN, N. Nerve interactions in salivary glands. **Journal of Dental Research**, v. 66, n. 2, p. 509–517, fev. 1987.

DOI: 10.1177/00220345870660022101

FDI's definition of oral health. Disponível em: <<https://www.fdiworlddental.org/oral-health/fdis-definition-of-oral-health>>. Acesso em: 19 maio. 2018.

DOI: 10.1038/sj.bdj.2016.953

GARCIA, R. I.; HENSHAW, M. M.; KRALL, E. A. Relationship between periodontal disease and systemic health. **Periodontology** 2000, v. 25, p. 21–36, 2001.

PMID: 11155180

GURAV, A. N. The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 44, n. 10, p. 1000–1009, out. 2014.

DOI: 10.1111/eci.12322

GÜRKAN, A. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE), angiotensinogen (AGT), and angiotensin II type 1 receptor (AT1R) gene polymorphisms in generalized aggressive periodontitis. **Archives of Oral Biology**, v. 54, n. 4, p. 337–344, abr. 2009.

DOI: 10.1016/j.archoralbio.2008.12.005

HARRISON, D. G. et al. Inflammation, Immunity and Hypertension. **Hypertension**, v. 57, n. 2, p. 132–140, fev. 2011.

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576

HIGHFIELD, J. Diagnosis and classification of periodontal disease. **Australian Dental Journal**, v. 54, n. s1, p. S11–S26, 1 set. 2009.

DOI: 10.1111/j.1834-7819.2009.01140.x

HOFMAN, L. F. Human saliva as a diagnostic specimen. **The Journal of Nutrition**, v. 131, n. 5, p. 1621S–5S, maio 2001.

DOI: 10.1093/jn/131.5.1621S

HUMPHREY, S. P.; WILLIAMSON, R. T. A review of saliva: normal composition, flow, and function. **The Journal of prosthetic dentistry**, v. 85, n. 2, p. 162–169, 2001.

DOI: 10.1067/mpr.2001.113778

JAMES, P. A. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). **JAMA**, v. 311, n. 5, p. 507–520, 5 fev. 2014.

DOI: 10.1001/jama.2013.284427

KAGAWA, R. et al. Influence of hypertension on pH of saliva in older adults. **Oral Diseases**, v. 19, n. 5, p. 525–529, 1 jul. 2013.

DOI: 10.1111/odi.12043

KAUFMAN, C. L. et al. Relationships of cardiac autonomic function with metabolic abnormalities in childhood obesity. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 15, n. 5, p. 1164–1171, maio 2007.

DOI: 10.1038/oby.2007.619

KEANE, M. P.; STRIETER, R. M. Chemokine signaling in inflammation. **Critical Care Medicine**, v. 28, n. 4 Suppl, p. N13-26, abr. 2000.

PMID: 10807313

LITTLE, J. W. The impact on dentistry of recent advances in the management of hypertension. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics**, v. 90, n. 5, p. 591–599, nov. 2000.

DOI: 10.1067/moe.2000.109517

MALACHIAS, M. V. B. et al. Capítulo 3-Avaliação Clínica e Complementar. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 107, n. 3, p. 14–17, 2016.

MANDEL, I. D. The diagnostic uses of saliva. **Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, v. 19, n. 3, p. 119–125, mar. 1990.

PMID: 2187975

MASTROIANNI, N. et al. Molecular cloning, expression pattern, and chromosomal localization of the human Na-Cl thiazide-sensitive cotransporter (SLC12A3). **Genomics**, v. 35, n. 3, p. 486–493, 1 ago. 1996.

PMID: 8812482

NAKAJIMA, M. et al. The angiotensin II type 2 (AT2) receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor: gain-of-function study using gene transfer. **Proceedings**

of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 92, n. 23, p. 10663–10667, 7 nov. 1995.

PMID: 7479861 PMCID: PMC40672

NATER, U. M. et al. Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity -- associations with adrenergic activity. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, n. 1, p. 49–58, jan. 2006.

DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.05.010

NAZEER, S. S. et al. Monitoring the biochemical alterations in hypertension affected salivary gland tissues using Fourier transform infrared hyperspectral imaging. **The Analyst**, v. 142, n. 8, p. 1269–1275, 10 abr. 2017.

DOI: 10.1039/c6an02074g

NONZEE, V.; MANOPATANAKUL, S.; KHOVIDHUNKIT, S.-O. P. Xerostomia, hyposalivation and oral microbiota in patients using antihypertensive medications. **Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaiht Thangphaet**, v. 95, n. 1, p. 96–104, jan. 2012.

PMID: 22379748

OHUCHI, N. et al. Pharmacological properties of angiotensin II receptors in cultured rabbit gingival fibroblasts. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 137, n. 3, p. 281–289, 1 mar. 2004.

DOI: 10.1016/j.cca.2004.02.003

PICKKERS, P. et al. Thiazide-induced vasodilation in humans is mediated by potassium channel activation. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 32, n. 6, p. 1071–1076, dez. 1998.

PMID: 9856976

PRASANTHI, B.; KANNAN, N.; PATIL, R. Effect of Diuretics on Salivary Flow, Composition and Oral Health Status: A Clinico-biochemical Study. **Annals of Medical and Health Sciences Research**, v. 4, n. 4, p. 549–553, 2014.

DOI: 10.4103/2141-9248.139311

PROCTOR, G. B.; CARPENTER, G. H. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, v. 133, n. 1, p. 3–18, 30 abr. 2007.

DOI: 10.1016/j.autneu.2006.10.006

SABINO-SILVA, R. et al. SGLT1 protein expression in plasma membrane of acinar cells correlates with the sympathetic outflow to salivary glands in diabetic and hypertensive rats. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 299, n. 6, p. E1028–E1037, 14 set. 2010.

DOI: 10.1186/1758-5996-5-64

SABINO-SILVA, R. et al. Increased SGLT1 expression in salivary gland ductal cells correlates with hyposalivation in diabetic and hypertensive rats. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 5, p. 64, 24 out. 2013.

DOI: 10.1038/s41598-017-15211-

SARAVANAKUMAR, M. et al. Molecular metabolic fingerprinting approach to investigate the effects of borneol on metabolic alterations in the liver of nitric oxide deficient hypertensive rats. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 362, n. 1–2, p. 203–209, 1 mar. 2012.

DOI: 10.1007/s11010-011-1143-4

SAUGET, P. et al. Gingival hyperplasia secondary to the use of calcium antagonists: analysis. **Journal De Biologie Buccale**, v. 20, n. 1, p. 25–32, mar. 1992.

PMID: 1522083

SB Brasil 2010: pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais. 1ª edição ed. Brasília - DF: Ministério da Saúde : Secretaria de Atenção à Saúde : Secretaria de Vigilância em Saúde, 2014.

SOARES, F. F.; FREIRE, M. DO C. M.; REIS, S. C. G. B. Pesquisa Nacional de Saúde Bucal (Projeto SBBrasil 2010): que propõem os coordenadores para futuros inquéritos? **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, v. 21, n. 63, p. 981–989, 25 maio 2017.

DOI: 10.1590/1807-57622015.0963

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Periodontal microbial ecology. **Periodontology** 2000, v. 38, n. 1, p. 135–187, 1 jun. 2005.

DOI: 10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x

SOSA-CANACHE, B. et al. Role of bradykinins and nitric oxide in the AT2 receptor-mediated hypotension. **Journal of Human Hypertension**, v. 14 Suppl 1, p. S40-46, abr. 2000.

PMID: 10854080

SREEBNY, L. M.; SCHWARTZ, S. S. A reference guide to drugs and dry mouth--2nd

edition. **Gerodontology**, v. 14, n. 1, p. 33–47, jul. 1997.

PMID: 9610301

STRECKFUS, C. F. et al. Stimulated parotid salivary flow rates in normotensive, hypertensive, and hydrochlorothiazide-medicated African-Americans. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 23, n. 6, p. 280–283, 1 jul. 1994.

PMID: 7932248

TAMARGO, J.; SEGURA, J.; RUILOPE, L. M. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 15, n. 4, p. 527–547, mar. 2014.

DOI: 10.1517/14656566.2014.879118

TIMMERMANS, P. B. et al. Angiotensin II receptors and functional correlates. **American Journal of Hypertension**, v. 5, n. 12 Pt 2, p. 221S–235S, dez. 1992.

PMID: 1290617

VAN DER WALL, E. E.; TUINZING, D. B.; HES, J. Gingival hyperplasia induced by nifedipine, an arterial vasodilating drug. **Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology**, v. 60, n. 1, p. 38–40, jul. 1985.

PMID: 3862012

WEIR, M. R. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? **Clinical Therapeutics**, v. 29, n. 9, p. 1803–1824, set. 2007.

DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.09.019

WEIR, M. R.; DZAU, V. J. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. **American Journal of Hypertension**, v. 12, n. 12 Pt 3, p. 205S–213S, dez. 1999.

PMID: 10619573

WU, K. L. H.; CHAN, S. H. H.; CHAN, J. Y. H. Neuroinflammation and oxidative stress in rostral ventrolateral medulla contribute to neurogenic hypertension induced by systemic inflammation. **Journal of Neuroinflammation**, v. 9, p. 212, 7 set. 2012.

DOI: 10.1186/1742-2094-9-212

APÊNDICE 1- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada “Avaliação da Saúde Oral, do fluxo salivar e de componentes salivares de pacientes hipertensos sob terapia anti-hipertensiva”, sob a responsabilidade dos pesquisadores **Adriele Laurinda Silva, Robinson Sabino da Silva e Alethéia Rocha Moraes**.

Nesta pesquisa nós estamos buscando **contribuir para melhorar o diagnóstico e o monitoramento da saúde oral, através da identificação de substâncias salivares e sua relação com os valores de pressão arterial. Para tanto utilizaremos cerca de 5mL de sua saliva.**

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Adriele Laurinda Silva em local apropriado na Clínica de Odontologia da Faculdade Patos de Minas, antes da coleta da saliva. Todos os dados serão coletados no mesmo dia em que você vier à clínica para tratamento que você já está sendo submetido. Na sua participação você será submetido a responder um questionário sobre sua condição de saúde geral. Iremos medir sua pressão arterial por 3 vezes com intervalos de 2 minutos com equipamento aneroide (comum com bolsa de insuflação) e estetoscópio para ausculta. Após isso, coletaremos sua saliva em tubos específicos e mediremos seu fluxo salivar sem e com estimulação em parafilme (você irá mastigar um pedaço de parafilme para estimular a salivação por 7 minutos e saliva será guardada e refrigerada por cerca de 3 meses até serem analisadas). Você também será submetido a uma avaliação geral de sua saúde oral. Serão feitos levantamentos de: Índice de Dentes Obturados, Perdidos e Cariados (CPOD) e periograma. Isso demorará cerca de 30 minutos. Esta avaliação será feita pela pesquisadora Aletheia Rocha Moraes numa cadeira odontológica confortável e serão procedimentos indolores. Coletaremos e armazenaremos sua saliva até que sejam feitas análises dos constituintes salivares, correlacionaremos o fluxo salivar com os diversos constituintes salivares e com os valores de sua pressão arterial. Em nenhum momento você será identificado, pois usaremos código numérico de identificação. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Nenhum destes procedimentos será invasivo e, portanto não causarão dor e nem consequências para sua saúde oral.

Os riscos consistem na sua identificação, no desconforto em responder os questionários, no desconforto de ter sua saúde oral avaliada e tempo despendido para tal avaliação, riscos de contaminações cruzadas no consultório odontológico. Estes riscos serão minimizados pelo uso de numeração para sua identificação, efeturemos a avaliação de sua saúde oral de uma forma menos incômoda e por um menor tempo possível. Utilizaremos superfícies com assepsia anterior e materiais devidamente esterilizados.

Os benefícios serão contribuir para a melhoria do diagnóstico e monitoramento da Hipertensão Arterial bem como contribuir para avaliar se a hipertensão arterial está relacionada a alterações no fluxo salivar, nos constituintes salivares e na saúde oral de hipertensos.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: ADRIELE LAURINDA SILVA. Endereço: Rua Major Gote, 1409 Centro - Patos de Minas MG CEP: 38700-001

Telefone: (34)3818-5300. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131

Uberlândia, dede 200.....

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

ANEXO 1 - FICHA PARA COLETA DE DADOS DEMOGRÁFICOS E DE HIGIENE ORAL

Pesquisador: _____

Data: ____/____/____

1. Número de Identificação:

2. Dados Antropométricos e hábitos gerais:

2.1 Peso: _____ 2.2 Altura: _____ 2.3 IMC: _____ 2.4 Circunferência abdominal: _____

2.5 Circunferência do braço direito: _____

2.6 Consulta Odontológica : () urgência () tratamento () manutenção

2.7 Queixa Principal/Motivo da Consulta: _____

2.8 Tratamento (s) Odontológico (s) Realizado(s) : _____

2.10 Retorno à Clínica: SIM NÃO DATA: ____/____/____

2.11 Consome bebida alcoólica?	<input type="checkbox"/>	Sim, quanto? _____	<input type="checkbox"/>	Não
2.12 Tem o hábito de fumar?	<input type="checkbox"/>	Sim, quanto? _____	<input type="checkbox"/>	Não
2.13 Tem o hábito de praticar atividade física?	<input type="checkbox"/>	Sim, quanto? _____	<input type="checkbox"/>	Não
2.14 Consome Drogas?	<input type="checkbox"/>	Sim, quais/quanto? _____	<input type="checkbox"/>	Não
2.15 Toma café/ chás com cafeína/ estimulantes?	<input type="checkbox"/>	Sim, quais? _____	<input type="checkbox"/>	Não

3. Inquérito de Saúde:

3.1 Como está a sua saúde?

Ótima Boa Regular Péssima

3.2 Qual a última vez que foi ao médico e qual motivo?

3.3 Já fez alguma cirurgia? Sim Não Onde? _____ Há quanto tempo? _____

3.4 Tem exames de laboratoriais recentes? Quais?

3.5 Possui alergia a alimento ou medicamento? Sim. Qual(is)? _____ Desde quando? _____ Não

3.6 Tem ou já teve Anemia?	<input type="checkbox"/>	Sim, quando? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não sei
3.7 Tem ou já teve Pressão alta?	<input type="checkbox"/>	Sim, quando? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não sei
3.8 Tem ou já teve Diabetes?	<input type="checkbox"/>	Sim, quando? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não sei
3.9 Tem ou já teve Asma?	<input type="checkbox"/>	Sim, quando? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não sei
3.10 Tem ou já teve Desmaios?	<input type="checkbox"/>	Sim, quando? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não sei
3.11 Tem ou já teve problemas no fígado?	<input type="checkbox"/>	Sim, quando? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não
3.12 Tem ou já teve problemas no rim?	<input type="checkbox"/>	Sim, quando? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não sei
3.13 Tem ou já teve problemas no coração?	<input type="checkbox"/>	Sim, quando? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não sei
3.14 Tem ou já teve tumores de cabeça/pescoço?	<input type="checkbox"/>	Sim, quando? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não sei
3.15 Tem ou já teve problemas na coagulação?	<input type="checkbox"/>	Sim, quando? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não sei
3.16 Tem ou já teve infecções?	<input type="checkbox"/>	Sim, quando? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não sei
3.17 Tem ou já teve distúrbios psicológicos?	<input type="checkbox"/>	Sim, quando? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não sei
3.18 Faz uso de hormônios?	<input type="checkbox"/>	Sim, qual? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não sei
3.19 Tem ou já teve infecções nas glândulas salivares?	<input type="checkbox"/>	Sim, quando? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não sei
3.18 Tem Síndrome de Sjögren?	<input type="checkbox"/>	Sim, quando? _____	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>	Não sei

3.19. Alterações no **sistema digestivo**? Não
 3.19.1 Azia 3.19.2 Refluxo gastroesofágico 3.19.3 Hérnia de hiato
 3.19.4 Gastrite nervosa 3.19.5 Gastrite *H. pylori* 3.19.6 Úlcera.

3.20 Alterações no **intestino**? Não
 3.20.1 Funcionamento normal 3.20.2 Preso 3.20.3 Diarreias
 3.20.4 Gases

3.21 Alterações nasais ou no **sistema respiratório superior**? Não
 3.21.1 Sinusite 3.21.2 Rinite 3.21.3 Respiração pela boca
 3.21.4 Respiração pelo nariz 3.21.5 Diminuição do olfato ou paladar
 3.21.6 Sensação de pigarro ou cisco na garganta

3.22 Como é o seu **sono**?
 3.22.1 Horário de dormir _____ 3.22.2 Insônia 3.22.3 Acorda durante a noite
 3.22.4 Acorda a noite para beber água 3.22.5 Acorda cansado
 3.22.6 Ronca 3.22.7 Horário de acordar _____

3.23 Você sente alguns desses sintomas? (**qualidade de vida**)
 3.23.1 Fadiga 3.23.2 Tensão muscular 3.23.3 Estresse
 3.23.4 Ansiedade 3.23.5 Depressão

Possui algumas dessas condições? 3.24 Paralisia Cerebral; 3.25 Síndrome de Down;
 3.26 Alzheimer; 3.27 Mal de Parkinson; 3.28 Psoríase 3.29 Artrite reumatoide;
 3.30 Esclerose múltipla 3.31 Doença de *gravis*
 3.32 Hipotireoidismo 3.33 Hipotireoidismo

3.33 Você possui alguma doença/ problema significativo não descrito?
 Sim, qual (is) ? _____ Não.

4. Medicamentos em uso (ocasional ou contínuo)?

Medicamento	Dosagem	Posologia e modo de uso	Desde quando?
4.1			
4.2			
4.3			
4.4			
4.5			
4.6			
4.7			
4.8			
4.9			
4.10			

5. Caracterização Socioeconômica

5.1 Quantas pessoas, incluindo o sr.(a) residem em sua casa? _____
 5.2 Quantos cômodos estão servindo permanentemente de dormitório para os moradores de seu domicílio? _____

- 5.3 Quantos bens tem em sua residência? (considerar: televisão, geladeira, aparelho de som, telefone, telefone celular, máquina de lavar roupa, computador etc.) _____
- 5.4 No mês passado, quanto receberam, em reais, juntas, todas as pessoas que moram em sua casa incluindo salários, bolsa-família, pensão, aluguel, aposentadoria ou outros rendimentos? _____
- 5.5 Até que série o sr.(a) estudou? (anotar anos estudados) _____
- 5.6 O sr.(a) tem filhos, se sim, quantos? _____
- 5.7 O sr. (a) considera que sua cor/raça é?
- 5.7.1 Branca 5.7.2 Negra 5.7.3 Parda 5.7.4 Indígena

6. Higiene Oral

- 6.1 Você acha que a sua higiene bucal é:
- 6.1.1 Excelente 6.1.2 Muito boa 6.1.3 Boa 6.1.4 Ruim 6.1.5 Muito ruim
- 6.2 Quantas vezes você escova seus dentes?
- 6.2.1 1 vez ao dia 6.2.2 2 vezes ao dia ou mais
- 6.2.3 3 vezes por semana 6.2.4 1 vez por semana ou menos
- 6.3 Qual é o tipo de cerdas da sua escova?
- 6.3.1 macia 6.3.2 média 6.3.3 dura
- 6.4 Você usa fio dental?
- 6.4.1 não uso 6.4.2 sim, diariamente
- 6.4.3 3 vezes por semana 6.4.4 1 vez por semana ou menos
- 6.5 Considera que necessita de avaliação com dentista atualmente?
- 6.5.1 Não 6.5.2 Sim
- 6.6 Usa de soluções antissépticas para bochecho?
- 6.6.1 Sim 6.6.2 Não 6.6.3 Às vezes
- 6.7 Quantas vezes você se alimenta no dia?
- 6.7.1 Até 3/dia 6.7.2 Entre 3 e 5/dia 6.7.3 6/dia 6.7.4 Mais de 6/dia
- 6.8 Qual o tipo de alimento predominante entre as refeições?
- 6.8.1 Salgadinhos 6.8.2 Doces 6.8.3 Frutas/Sucos 6.8.4 Biscoitos
- 6.8.5 Iogurtes 6.8.6 Outros () Qual: _____

ANEXO 2 - FICHA PARA COLETA DE DADOS SOBRE AFERIÇÃO DE PRESSÃO ARTERIAL E DO FLUXO SALIVAR

1. AFERIÇÃO DE PRESSÃO ARTERIAL SEGUNDO A TÉCNICA DA 7 DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2016.

Horário	Pressão Sistólica Palpatório	Pressão Sistólica Auscultatório	Pressão Diastólica Auscultatório

Média das últimas duas aferições. _____

Aferidor: _____

2. DETERMINAÇÃO DO FLUXO SALIVAR ESTIMULADO E NÃO ESTIMULADO

2.1 Fluxo salivar não estimulado:

Peso do tubo após a coleta da saliva: _____ - Peso do tubo vazio _____ = _____

A relação de 1mg igual 1 μ l dividido por 7 = _____

2.2 Fluxo Salivar estimulado:

Por 7 minutos será realizada mastigação de 0,3 g de Parafilme na frequência de 50 ciclos por minuto.

Peso do tubo após a coleta da saliva: _____ - Peso do tubo vazio _____ = _____

A relação de 1mg igual 1 μ l dividido por 7 = _____

Analizador: _____ Paciente: _____

Data: ____/____/____.

ANEXO 3 - FICHA COLETA DE DADOS SOBRE A AVALIAÇÃO DA SAÚDE ORAL

Data: ___/___/___ Horário: _____

Número de Identificação: _____

Pesquisador/avaliador: _____

1. ÍNDICE DE DENTES PERDIDOS, CARIADOS E OBTURADOS (CPOD)

Anotar nos espaços correspondentes o número de cada código de descrição, seguindo a ordem indicada pelas setas:

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

Lista de Códigos CPOD:

Coroa:

0 – Hígido; 1 – Cariado; 2 – Restaurado, mas com cárie; 3 – Restaurado sem cárie; 4 – Perdido devido à cárie; 5 – Perdido por outras razões; 6 – Apresenta selante; 7 – Apoio de ponte ou coroa; 8 – Não erupcionado; T – Trauma; 9 – Dente excluído.

Raiz:

0 – Hígido; 1 – Cariado; 2 – Restaurado, mas com cárie; 3 – Restaurado sem cárie; 7 – Apoio de ponte ou coroa; 8 – Não erupcionado; 9 – Dente excluído

Tratamento:

0 – Nenhum; 1 – Restauração de 1 superfície; 2 – Restauração de 2 ou mais superfícies; 3 – Coroa por qualquer razão; 4 – Faceta estética; 5 – Tratamento pulpar e restauração; 6 – Extração; 7 – Remineralização de mancha branca; 8 – Selante; 9 – Sem informação.

2. CONDIÇÃO PERIODONTAL – ÍNDICE PERIODONTAL COMUNITÁRIO (CPI)

Anotar nos espaços correspondentes o número de cada código de descrição, seguindo a ordem indicada pelas setas:

	→		→		
17/16					17/16
11					11
26/27					26/27
37/36					37/36
31					31
46/47					46/47
Sangramento Gingival		Bolsa Periodontal		Cálculo Dentário	Perda de Inserção (PIP)

Sangramento Gingival

0 – Ausência 1 – Presença X – Excluído 9 – Não Examinado

Bolsa Periodontal

0 – Ausência 1 – Presença de Bolsa Rasa 2 – Presença de Bolsa Profunda X – Excluído 9 – Não Examinado

Cálculo Dentário

0 – Ausência 1 – Presença X – Excluído 9 – Não Examinado

Perda de Inserção (PIP)

0 – Perda de 0 a 3 mm 1 – Perda entre 4 e 5 mm 2 – Perda entre 6 e 8 mm 3 – Perda entre 9 e 11 mm

4 – Perda de 12 mm ou mais X – Excluído 9 – Não Examinado.

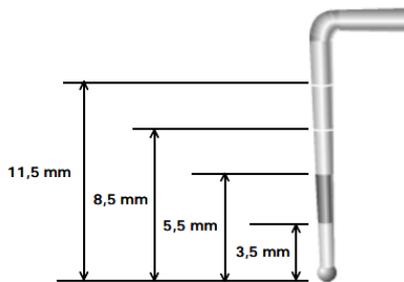


Figura 9. Sonda CPI, ilustrando as marcações com as distâncias, em milímetros, à ponta da sonda

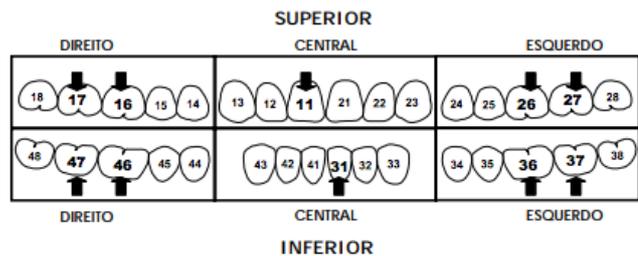


Figura 10. Divisão da arcada em sextantes e destaque dos dentes-índice para CPI e PIP.

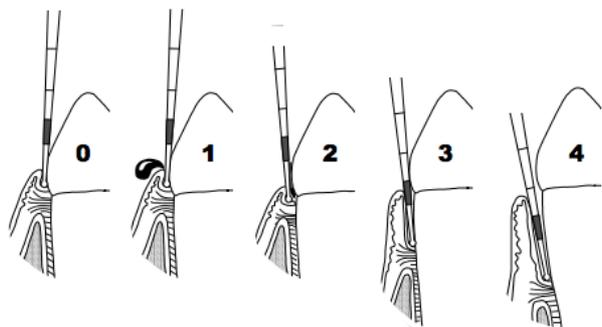


Figura 11. Codificação do Índice Periodontal Comunitário (CPI), ilustrando a posição da sonda para o exame.

ANEXO 4- PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA SAÚDE ORAL E DE BIOMARCADORES SALIVARES PARA FINS DE DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Pesquisador: Adrielle Laurinda Silva

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 55582016.0.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.733.649

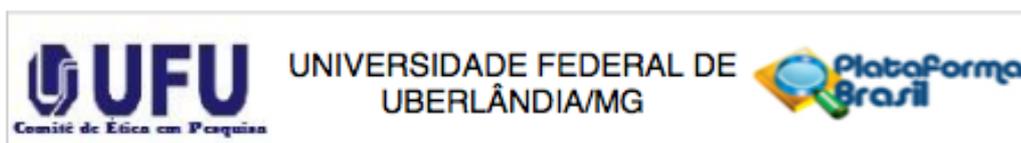
Apresentação do Projeto:

Conforme apresenta o protocolo: Trata-se de um estudo observacional, transversal e analítico do tipo quantitativo dos constituintes salivares, do fluxo salivar e da saúde oral de pacientes hipertensos atendidos da clínica odontológica universitária da FPM. Serão recrutados 80 pacientes (60 hipertensos e 20 normotensos) na Clínica de Odontologia da Faculdade Patos de Minas, onde serão realizadas etapas iniciais do estudo: coleta de saliva estimulada e não-estimulada, avaliação da saúde oral através de Índice de Dentes Obturados, Perdidos e Cariados, Índice de Placa Visível, Índice de Sangramento Gengival e Periograma.

A saliva será encaminhada devidamente armazenada para a UFU onde análises dos constituintes salivares serão realizadas. Será feita a determinação de Biomarcadores Salivares e possivelmente o desenvolvimento de biossensor para fins de diagnóstico e monitoramento da Hipertensão Arterial Sistêmica.

A pesquisa justifica-se pela importância de um método fidedigno, de fácil manuseio e sem grandes interferências do analisador para fins de diagnóstico e monitoramento da Hipertensão Arterial Sistêmica. Isso pode ser conseguido por meio de um mapeamento da composição salivar e de sua correlação com os níveis pressóricos. O conhecimento das condições de saúde oral de hipertensos também

Endereço: Av. João Neves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** csp@propp.ufu.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA SAÚDE ORAL E DE BIOMARCADORES SALIVARES PARA FINS DE DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Pesquisador: Adriele Laurinda Silva

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 55582016.0.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.733.649

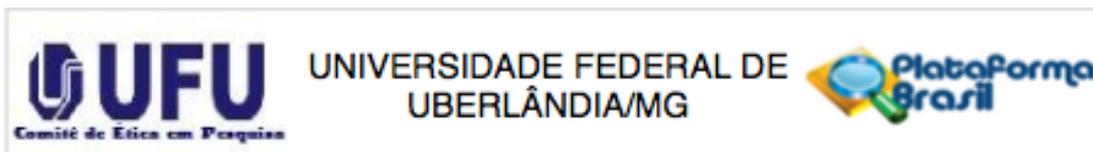
Apresentação do Projeto:

Conforme apresenta o protocolo: Trata-se de um estudo observacional, transversal e analítico do tipo quantitativo dos constituintes salivares, do fluxo salivar e da saúde oral de pacientes hipertensos atendidos da clínica odontológica universitária da FPM. Serão recrutados 80 pacientes (60 hipertensos e 20 normotensos) na Clínica de Odontologia da Faculdade Patos de Minas, onde serão realizadas etapas iniciais do estudo: coleta de saliva estimulada e não-estimulada, avaliação da saúde oral através de Índice de Dentes Obturados, Perdidos e Cariados, Índice de Placa Visível, Índice de Sangramento Gengival e Periograma.

A saliva será encaminhada devidamente armazenada para a UFU onde análises dos constituintes salivares serão realizadas. Será feita a determinação de Biomarcadores Salivares e possivelmente o desenvolvimento de biossensor para para fins de diagnóstico e monitoramento da Hipertensão Arterial Sistêmica.

A pesquisa justifica-se pela importância de um método fidedigno, de fácil manuseio e sem grandes interferências do analisador para fins de diagnóstico e monitoramento da Hipertensão Arterial Sistêmica. Isso pode ser conseguido por meio de um mapeamento da composição salivar e de sua correlação com os níveis pressóricos. O conhecimento das condições de saúde oral de hipertensos também

Endereço: Av. João Neves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.406-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.733.649

para avaliação da saúde bucal como observação de cada espaço dental por meio de espelho bucal plano, sonda OMS e espátula de madeira, além do tempo gasto para responder aos instrumentos. Os pesquisadores comprometem-se a efetuar a avaliação da saúde oral de uma forma menos incômoda e por um menor tempo possível. Pode ocorrer o risco mínimo de identificação do participante no momento da divulgação dos resultados, mas, de acordo com o descrito no projeto e no TCLE, os registros serão feitos utilizando-se um código numérico de identificação. Os riscos de contaminações cruzadas no consultório odontológico serão minimizados pelo uso de superfícies com assepsia anterior e materiais devidamente esterilizados.

BENEFÍCIOS: Contribuir para a melhoria do diagnóstico e monitoramento da Hipertensão Arterial bem como contribuir para avaliar se a hipertensão arterial está relacionada a alterações no fluxo salivar, nos constituintes salivares e na saúde bucal de hipertensos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- a) Foi apresentado embasamento teórico referente ao tema e justificativa para o estudo.
- b) Estão descritos os procedimentos para recrutamento, coleta e análise de dados.
- c) Os pacientes serão recrutados com base em informações patológicas e farmacológicas oriundos de prontuários odontológicos na Clínica de Odontologia. O recrutamento será feito de forma aleatória (conforme descrito no projeto completo), quando os possíveis participantes presentes na clínica, caso se encaixem nos critérios de inclusão, serão convidados (a partir do TCLE) a participar da pesquisa.
- d) A primeira etapa para a seleção dos participantes será feita através de entrevista com finalidade de preenchimento de uma ficha para coleta de dados pessoais, antropométricos, de saúde geral, socioeconômicos e de higiene oral, detectando a presença da Hipertensão Arterial Sistêmica e de outras comorbidades assim como uso de medicamentos. Todos os indivíduos a serem selecionados serão convidados a participar do estudo e deverão assinar um TCLE.
- e) Os pacientes selecionados terão a saliva coletada para determinação do fluxo salivar bem como a avaliação da saúde oral.
- f) Os participantes serão divididos em 4 grupos: um grupo de indivíduos normotensos (Grupo Controle) e mais 3 grupos de indivíduos hipertensos (Grupos dos Casos), de acordo com medicamentos em uso. O grupo caso 1 estará sob tratamento de apenas o diurético Hidroclorotiazida, o Grupo Caso-2 estará recebendo apenas um inibidor de receptores de angiotensina II, o fármaco Losartana, e o grupo 3 que estará recebendo a terapia combinada desses fármacos (Losartana e Hidroclorotiazida) para controle da Hipertensão Arterial.
- g) Etapas: Processo de Randomização dos grupos; Coleta de dados pessoais, antropométricos, de

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.733.649

saúde geral, socioeconômicos, saúde oral e aferição da Pressão Arterial; Avaliação da Saúde Oral; Determinação do Fluxo salivar não estimulado e estimulado; Análise de Constituintes Salivares e Determinação de Biomarcadores; Determinação de proteínas totais; Determinação de Glicose; Determinação de íons Cálcio, cloreto e fósforo na saliva; Determinação de biomarcadores salivares por meio de FTIR.

h) Após coletadas, as amostras de saliva serão armazenadas a -80°C por 3 meses e posteriormente transportadas para análises em laboratórios específicos da UFU. Serão descartadas assim que forem utilizadas, conforme Programa de Gerenciamento de Resíduos da Instituição.

i) Os resultados serão expressos como média EPM. Serão comparados através de análise de variância (ANOVA) de uma via para dados independentes, utilizando-se o pós-teste Student-Newman-Keuls. As análises serão feitas com o auxílio do programa computacional GraphPad Prism, v. 3,02 (GraphPad, USA). O nível de significância estabelecido será de 5% (valor descritivo de $P < 0,05$). Os testes de correlação serão realizados através do teste de correlação de Pearson com auxílio do mesmo programa computacional.

j- Foi anexado Declaração de Instituição Coparticipante assinada pelo Diretor da FAMEDE, por se tratar de um Projeto de Pesquisa apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFU.

l- Desfecho Primário: Desenvolvimento de um método de monitoramento da pressão arterial por meio de saliva, importante para o diagnóstico prévio e monitoramento da Hipertensão arterial. As recentes descobertas da correlação entre o aumento da atividade simpática em neurônios pós-ganglionares que se dirigem para as glândulas salivares com a elevação da pressão arterial fomentam a possibilidade de encontrar biomarcadores salivares com alta sensibilidade e especificidade. Após a possível validação destes biomarcadores pretende-se desenvolver novas plataformas miniaturizadas de baixo custo que poderão beneficiar a sociedade.

m- Desfecho Secundário: Avaliação da saúde oral de pacientes hipertensos como base no Índice de Placa (IP), no Índice de Dentes Obturados, Perdidos e Cariados (CPOD) e periograma.

Respostas às pendências apontadas pelo CEP/UFU, inseridas na Plataforma em documento Word:

1- Por se tratar de projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFU, incluir assinatura do Diretor da FAMED na Folha de Rosto. Destaca-se que pode ser acrescentado uma Declaração de Co-Participante assinada pelo responsável pela FAMED.

RESPOSTA: "A partir desta solicitação, elaborou-se uma declaração de co-participante que foi

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 1.733.649

assinada pelo Diretor da Famed, Dr. Ben Hur Braga Taliberti. Também foi assinada a folha de rosto em campo não específico. Estes arquivos foram anexados em locais específicos na Plataforma Brasil." Análise: o documento foi inserido. ATENDIDA

2- Deve-se também atender às legislações pertinentes à biorrepositório, a saber:

-Resolução CNS 441/2011; -In 001 de 2013 e portaria 2.201 de 14 de setembro de 2011.

RESPOSTA: "Agradecemos a instrução em relação às legislações pertinentes e informamos que foi acrescentado no projeto de pesquisa detalhado que "A utilização das amostras atenderá a Resolução CNS 441/2011; -In 001 de 2013 e portaria 2.201 de 14 de setembro de 2011."

No TCLE, foi acrescentado: "... e saliva será guardada e refrigerada até que sejam feitas as análises, após isso serão descartadas. A utilização das amostras atenderá a Resolução CNS 441/2011; -In 001 de 2013 e portaria 2.201 de 14 de setembro de 2011."

Reiteramos que o presente projeto pretende desenvolver as pesquisas específicas do presente projeto e não tem interesse em guardar amostras salivares dos pacientes buscando análises futuras." Análise: as alterações foram feitas. ATENDIDA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os Termos.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências apontadas no parecer consubstanciado número 1.685.719, de 12 de Agosto de 2016, foram atendidas.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: Fevereiro de 2018.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.733.649

IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.733.649

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_673143.pdf	13/09/2016 08:09:12		Aceito
Outros	Respostas_Lista_de_Pendencias_2.docx	13/09/2016 08:08:22	Adriele Laurinda Silva	Aceito
Outros	Declaracao_instituicao_co_participante_famed.pdf	09/09/2016 17:31:43	Adriele Laurinda Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Adriele.doc	09/09/2016 17:30:59	Adriele Laurinda Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_Adriele_detalhado_cep_2.docx	09/09/2016 17:30:41	Adriele Laurinda Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto3.pdf	25/04/2016 16:43:13	Adriele Laurinda Silva	Aceito
Outros	Declaracao_instituicao_co_participante_adriele.pdf	13/04/2016 15:52:20	Adriele Laurinda Silva	Aceito
Outros	Lista_de_curriculo_lattes_Adriele.docx	13/04/2016 15:51:45	Adriele Laurinda Silva	Aceito
Outros	FICHA_PARA_COLETA_DE_DADOS.docx	31/03/2016 13:12:05	Adriele Laurinda Silva	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_utilizacao_de_dados.pdf	31/03/2016 13:03:53	Adriele Laurinda Silva	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_de_manuseio_material_biologico.pdf	31/03/2016 13:02:21	Adriele Laurinda Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_consentimento_da_equipe_executora.pdf	18/03/2016 18:26:50	Adriele Laurinda Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLANDIA, 16 de Setembro de 2016

Assinado por:
Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLANDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br

ANEXO 5 – DECLARAÇÃO DE INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE**DECLARAÇÃO DA INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE**

Declaro estar ciente que o Projeto de Pesquisa "*(Avaliação da saúde oral e de biomarcadores salivares para fins de diagnóstico e monitoramento da Hipertensão Arterial Sistêmica)*" será aval Reduzir documento Ética em Pesquisa e concordar com o parecer ético emitido por este CEP, conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Esta Instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Autorizo os(as) pesquisadores(as) Robinson Sabino da Silva, Adriele Laurinda Silva e Alethéia Rocha Moraes realizarem a(s) etapa(s) de coleta da saliva, determinação do fluxo salivar bem como avaliação da saúde oral de aproximadamente 60 indivíduos hipertensos e 20 indivíduos normotensos que são atendidos na Clínica de Odontologia e utilizando-se da infra-estrutura desta Instituição.

Patos de Minas, 18 de Fevereiro de 2016.



Estanislau Gonçalves Jovtei

Coordenador Acadêmico da Faculdade Patos de Minas

db

RS