



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Dissertação de Mestrado

Status periodontal, aspectos salivares e concentração de cromogranina A em senescentes submetidos à cirurgia bariátrica – um estudo transversal

FABÍOLA FERREIRA MELO

Brasília - DF
2021

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Odontologia

FABÍOLA FERREIRA MELO

Status periodontal, aspectos salivares e concentração de cromogranina A em senescentes submetidos à cirurgia bariátrica – um estudo transversal

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Evelyn Mikaela Kogawa

Brasília - DF
2021

FABÍOLA FERREIRA MELO

Status periodontal, aspectos salivares e concentração de cromogranina A em senescentes submetidos à cirurgia bariátrica – um estudo transversal

Dissertação aprovada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia, Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde de Brasília.

Brasília - DF, 28 de Julho de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Evelyn Mikaela Kogawa (presidente)
Universidade de Brasília - UnB

Profa. Dra. Taia Maria Berto Rezende
Universidade Católica de Brasília – UCB

Profa. Dra. Maria do Carmo Machado Guimarães
Universidade de Brasília – UnB

Profa. Dra. Daniela Corrêa Grisi
Universidade de Brasília – UnB

A José e Maria Helena

AGRADECIMENTOS

Agradeço, humildemente, à **Nossa Senhora**, minha intercessora por iluminar meus sonhos. A **Deus**, por me fazer crer em algo maior e a ter fé sempre em dias melhores.

Aos meus tão amados e dedicados pais, **Maria Helena Ferreira e José de Deus**, por nunca medirem esforços para minha educação, hoje e sempre minha eterna gratidão por tanto. Obrigada por esse amor maravilhoso, por todo apoio, palavras, conselhos e ensinamentos. Vocês são e serão eternamente os meus grandes mestres. Que benção os ter neste momento.

À **Profa. Dra. Evelyn Mikaela Kogawa**, minha querida orientadora, pela confiança em conduzir este trabalho. Pelo crescimento pessoal e profissional que através do seu intermédio foi possível, a realização deste estudo e concretização de um sonho. Muitíssimo obrigada pelo compartilhamento de tanto conhecimento que, sem dúvidas, marcaram minha trajetória de vida e, pelo incentivo dado a sempre me aprimorar. Você é um exemplo!

À **Profa. Dra. Daniela Corrêa Grisi, Dra. Maria do Carmo Machado Guimarães e Profa. Dra. Taia Maria Berto Rezende** pelo aceite para compor minha banca, pela disponibilidade em contribuir e me avaliar. Muitíssimo obrigada e reitero o meu mais sincero respeito e admiração pelas suas trajetórias.

À **Profa. Dra. Ingrid Aquino Amorim** pela disponibilidade, por sanar prontamente minhas dúvidas, pelo conhecimento compartilhado e por intermediar minhas análises proteômicas com a **Dra. Ana Paula de Castro Cantuária**, que com um saber e carinho imenso me acolheu. Muito obrigada.

Ao **Prof. MSc. Daniel Oliveira Freire** pela disponibilidade, paciência e conhecimento grandiosamente compartilhado de PCR.

À minha madrinha **Dra. Léa Emília Braune Portugal** pelo indescritível apoio, suporte e exemplo acadêmico que sempre me deu. Minha eterna gratidão, pelos mais sinceros abraços e palavras de incentivo.

Ao **Prof. Dr. Rodrigo Edson Santos Barbosa** pelos dias de clínica, divisão de saber, apoio e risadas. Sua presença foi essencial.

Aos, hoje, cirurgiões-dentistas **Allyne Oliveira, Paulo Cesar Caetano, Reuel Pires, Jhonatan Rodrigues, Maicon Alves e Kályta Martins** que percorrem o

caminho da iniciação científica ao meu lado, acompanhando os atendimentos e análises. Muito obrigada pelo apoio, colaboração e carinho que me deram. Vocês foram ímpares neste percurso e desejo imenso sucesso a vocês.

Aos meus queridos amigos de mestrado pelos momentos divididos de alegria e apoio mútuo nos momentos desafiadores. Em especial à **Patrícia, Giulia, Cecília, Rafaella, Denise, Camilla e Synthia** pelo companheirismo sem igual nestes últimos anos. As carregarei com imenso carinho por toda a vida.

À minha amiga **Gabriella Barros** que, desde a infância, está ao meu lado me incentivando, dividindo sonhos e conquistas. Obrigada por me acolher como família e com tanto amor e por sempre torcer pelo meu sucesso. Às amigas **Carolinne Elias e Isabela Mendes** pelos momentos de crescimento que tivemos juntas nesses últimos anos, por fazerem meus dias mais leves e felizes e por todo o incentivo. E a tantos outros amigos que se fizeram presente, mesmo na distancia física imposta dos últimos tempos, muito obrigada.

Ao meu namorado e amigo **Danilo de Oliveira** por todo o amor, ajuda e compreensão, principalmente no período final do Mestrado. E à minha sogra **Luciene Dutra** por me acolher como filha.

Ao amigo **Michel Weber** pelas trocas, disponibilidade, e por sanar as dúvidas nas análises estatísticas do trabalho.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília (UnB)**, pela grandiosa oportunidade e aos **Doutores da mesma** que, com seu imenso conhecimento, também formaram a base para este momento.

À **Universidade Católica de Brasília (UCB)**, minha primeira casa acadêmica e ao curso de Odontologia, representado pelo meu primeiro orientador, **Prof. Dr. Eric Jacomino Franco**, pela possibilidade de conduzir parte das análises na instituição.

Ao **Centro de Análises Proteômicas e Bioquímicas da Universidade Católica de Brasília. Ao Núcleo de Inovação e Laboratório de Bioensaios**, pelo acolhimento e estrutura e seus responsáveis **Eric Nunes, Felipe Duque e Giseli Kelly** por parceria constante, suporte e dedicação.

À **Universidade de Brasília (UnB) e Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF)**, pelo apoio financeiro e possível condução desta pesquisa.

A todos, meus mais sinceros e eternos agradecimentos!

*Nunca duvide que um pequeno grupo de cidadãos
ponderados e dedicados consiga mudar o mundo;
na verdade, é a única coisa que já conseguiu.*

- Margaret Mead

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica que se tornou um pungente problema de saúde pública tendo sua prevalência aumentada em idades mais avançadas. A cirurgia bariátrica (CB) é o tratamento mais eficaz para perda de peso substancial controlando comorbidades associadas, no entanto, os mecanismos biomoleculares, após a cirurgia, ainda não foram totalmente esclarecidos. Os objetivos do estudo foram mensurar a concentração e produção de cromogranina A (CgA) salivar, proteína secretora e precursora de fragmentos bioativos envolvidos na imunidade inata e reparação de tecidos e, identificar as possíveis consequências da CB na saúde bucal por meio da avaliação dos parâmetros clínicos, salivares e periodontais. Neste estudo transversal, uma amostra de 62 pacientes foi dividida em dois grupos pareados por idade e gênero: pacientes submetidos à CB (n=31) e controle (n=31). Os parâmetros salivares avaliados foram: fluxo salivar em repouso (STR), fluxo salivar estimulado (STE), fluxo salivar não estimulado da mucosa labial superior (SLS) e capacidade tampão. Os parâmetros clínicos periodontais foram analisados por dois dentistas previamente treinados e calibrados utilizando sonda periodontal milimetrada. Profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC) foram categorizadas em ≤ 3 mm, 4mm, 5-6mm e ≥ 7 mm. A periodontite grave foi definida como NIC ≥ 5 mm. A concentração da CgA salivar foi determinada por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). A análise estatística foi realizada por meio do teste do Qui-quadrado para variáveis categóricas; teste U de Mann-Whitney; teste de Kruskal-Wallis com *post hoc* de Dunn para variáveis contínuas e, correlação de Spearman entre as variáveis, com $p < 0,05$ em todas as análises. Não foram encontradas diferenças entre os grupos quanto aos parâmetros das taxas do fluxo SLS, STR e STE ($p=0,190$; $p=0,269$ e $p=0,342$ respectivamente), entretanto, nos bariátricos, 100% (n=31) apresentaram hipossalialia do fluxo do SLS; 41,9% (n=13) do fluxo STE e, 57,6% (n=18) hipossalialia parcial do STR. No grupo dos indivíduos submetidos à CB, foram encontradas maior prevalência e diferenças estatisticamente significantes para a distribuição de sítios com NIC=4mm ($p=0,037$), 5-6mm ($p=0,002$) e ≥ 7 mm ($p=0,031$); IPV ($p < 0,001$) e capacidade tampão ($p=0,009$). Quanto à concentração (pmol/mL) e produção (pmol/min) de CgA não foram encontradas diferenças entre os grupos ($p=0,688$ e $p=0,598$, respectivamente). Uma correlação linear negativa foi encontrada entre os valores da taxa STR ($r = -0,373$ e $p=0,039$) e STE ($r = -0,485$ e $p=0,006$) em relação à concentração de CgA pmol/mL no grupo bariátricos, aonde valores maiores de concentração de CgA foram correlacionados a menores taxas dos fluxos, bem como no grupo controle no fluxo STE ($r = -0,399$ e $p=0,026$). Uma correlação linear positiva entre a concentração de CgA pmol/mL e o NIC ≥ 7 mm e uma diferença estatisticamente significante foi encontrada na análise realizada em toda amostra ($r = 0,336$ e $p=0,008$). Maiores perdas de inserção clínica foram observadas no grupo dos bariátricos, bem como hipossalialia do fluxo STE e SLS e baixa capacidade tampão. Os resultados sugerem que níveis elevados de CgA salivar podem estar relacionados, em parte, à patogênese da periodontite e hipofunção das glândulas salivares, elencando a mesma como potencial biomarcador em ambas as condições clínicas.

Palavras-chave: Cirurgia bariátrica; cromogranina A; ELISA; saliva; fluxo salivar; periodontite; saúde bucal.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease that has become a pungent public health problem and its prevalence increases in older ages. Bariatric surgery (BS) is the most effective treatment for substantial weight loss controlling associated comorbidities, however, the biomolecular mechanisms after surgery have not been fully clarified. The aim of the study was to measure the concentration and production of salivary chromogranin A (CGA) a secretory protein and precursor of bioactive fragments, involved in innate immunity and tissue repair, to identify the possible consequences of BS on oral health through the assessment of clinical, salivary and periodontal. In this cross-sectional study, 62 patients were divided into two groups matched for age and gender: undergoing BS (n=31) and control (n=31). The unstimulated (UWS), stimulated whole saliva (SWS) and unstimulated upper labial salivary gland (ULS) were evaluated in the morning to minimize the effect of circadian rhythms. Buffering capacity was measured with pH indicator strips. Periodontal clinical examinations were performed by two previously trained dentists using a millimeter periodontal probe. Probing depth (PD) and clinical attachment loss (CAL) were categorized as ≤ 3 mm, 4mm, 5-6mm and ≥ 7 mm. Severe periodontitis was defined as CAL ≥ 5 mm. Salivary CGA concentration was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical analysis was performed using the Chi-square test for categorical variables; Mann-Whitney U test; Kruskal-Wallis test with Dunn's post hoc for continuous variables and Spearman correlation between variables, with $p < 0.05$ in all analyses. The distribution of sites with CAL=4mm ($p=0.037$), 5-6mm ($p=0.002$) and ≥ 7 mm ($p=0.031$); PI (<0.001) and buffering capacity ($p=0.009$) were statistically significant and prevalent in those undergoing surgery. No differences were found between the groups regarding the parameters of the ULS, UWS and SWS flow rates ($p=0.190$; $p=0.269$ and $p=0.342$ respectively), however, in bariatric patients, 100% (n=31) had hyposalivation of the ULS flow rate; 41.9% (n=13) of the SWS flow and 57.6% (n=18) had partial hyposalivation of the UWS. A negative linear correlation was found between the values of the UWS ($r = -0.373$ and $p=0.039$) and SWS ($r = -0.485$ and $p=0.006$) rates in relation to the concentration of CGA pmol/mL, in the bariatric group, where higher values of CGA concentrations were correlated to lower flow rates, as well as in the control group in the SWS flow ($r = -0.399$ and $p=0.026$). No differences were found between the groups regarding CGA concentration pmol/mL ($p=0.688$) and production pmol/min ($p=0.598$). A positive linear correlation between CGA concentration pmol/mL and CAL ≥ 7 mm and a statistically significant difference was found in the analysis performed in the entire sample ($r = 0.336$ and $p=0.008$). Greater clinical attachment losses were observed in those undergoing surgery, as well as hyposalivation of SWS and ULS flow and low buffering capacity. The results suggest that high levels of salivary CGA may be related, in part, to the pathogenesis of periodontitis and salivary gland hypofunction, listing it as a potential biomarker in both clinical conditions.

Keywords: Bariatric surgery; chromogranin A; ELISA; saliva; salivary flow; periodontitis; oral health.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Tecido adiposo: componentes celulares e moléculas produzidas.** O tecido adiposo é composto de adipócitos e sua fração vascular estromal inclui os macrófagos. À esquerda, os adipócitos produzem leptina, IL-6, visfatina, MCP-1, adiponectina e outros fatores. Os macrófagos produzem TNF- α , IL-6, MCP-1 e outras citocinas (resistina e adipisina). Em seres-humanos, a fonte celular definitiva de adipisina e resistina apontam para os macrófagos. No estado da obesidade, a leptina e, possivelmente outros fatores produzidos por adipócitos, macrófagos ou ambos regulam positivamente as moléculas de adesão nas células endoteliais, levando à transmigração de monócitos derivados da medula óssea e, portanto, um aumento nos macrófagos residentes no TAB, alguns dos quais se fundem para gerar células multinucleadas. Os macrófagos presentes no TAB de indivíduos acometidos pela obesidade produzem níveis mais elevados de TNF- α e IL-6 e quimiocinas em comparação com pessoas com IMC normal. Ao mesmo tempo, a produção de adiponectina por adipócitos são reduzidos, possivelmente por níveis regulados positivamente de TNF- α 26
- Figura 2. Ações da adiponectina.** A adiponectina liberada pelos adipócitos pode atuar de forma endócrina ou parácrina para modular funções dos cardiomiócitos, células endoteliais (ECs), células progenitoras endoteliais (EPCs), macrófagos, leucócitos e músculos lisos vasculares (VSMCs). Biodisponibilidade de óxido nítrico-sintase endotelial (NOSe) e óxido nítrico (NO)..... 27
- Figura 3A e B. A Estômago previamente à cirurgia.** Bypass gástrico em Y-de-Roux com divisão gástrica vertical e criação de uma pequena bolsa gástrica. **B.** Gastrectomia vertical (Sleeve) com criação de um órgão tubular..... 34
- Figura 4. Esquema de regiões exônicas de CgA e peptídeos derivados.** O gene da CgA humana é organizado em oito éxons e sete íntrons. A transcrição derivada é traduzida na proteína de CgA que possui um peso molecular de 48–52 kDa. As clivagens proteolíticas de sequências específicas de CgA pelo pró-hormônio convertase geram vários peptídeos bioativos. Os numerais romanos indicam as sequências de éxons do RNAm, enquanto os algarismos arábicos identificam os aminoácidos na proteína madura..... 40
- Figura 5.** Fita de Schirmer estéril. (Ophthalmos Indústria, São Paulo, SP, Brasil)..... 53

Figura 6. Fita de Schirmer em copo descartável para ser pesada em balança analítica digital (Mark 250A, Marca Bel Engineering, Itália).....	53
Figura 7. Fita de Schirmer pesada em balança analítica digital previamente à coleta do SLS.....	53
Figura 8. Após a pesagem da fita de Schirmer, tarou-se a balança analítica digital.....	53
Figura 9A e B. Roletes de algodão posicionados bilateralmente, na altura dos segundos molares superiores, em região de abertura dos ductos de Stenon.....	53
Figura 10. Fita de Schirmer posicionada horizontalmente, sob o rebordo alveolar e paralelamente às coroas dentárias dos dentes superiores.....	54
Figura 11. Lábio superior reposicionado recobrimdo a tira por 1 minuto.....	54
Figura 12. Pesagem final da fita de Schirmer, após tara de balança analítica digital, depois de posicionada sobre o rebordo por 1 minuto.....	54
Figura 13. Paciente em posição confortável com cabeça inclinada para frente de forma a favorecer o escoamento de forma passiva da saliva.....	55
Figura 14. Coletor universal descartável esterilizado.....	55
Figura 15. Coletor universal descartável previamente pesado antes da coleta salivar do STR.....	55
Figura 16. Após a pesagem do coletor descartável, tarou-se a balança analítica digital.....	55
Figura 17. Pesagem final do coletor descartável após os 5 minutos de coleta do fluxo STR.....	56
Figura 18. Dispositivo de látex para estímulo mecânico para a coleta salivar do STE.....	57
Figura 19. Após estímulo mecânico a saliva foi sendo depositada no coletor descartável sempre que necessário.....	57
Figura 20. Coletor universal descartável previamente pesado antes da coleta salivar do STE.....	57
Figura 21. Após a pesagem do coletor descartável, tarou-se a balança analítica digital.....	57

Figura 22. Pesagem final do coletor descartável após os 5 minutos de coleta do fluxo STE.....	57
Figura 23. Tira de pH de 0-14 colorimétrica (MACHEREY-NAGEL, Düren, Germany).....	58
Figura 24. Sonda periodontal milimetrada North Carolina e sonda milimetrada Colorvue.....	59
Figura 25. Centurion Scientific K3 series (Centurion Scientific Ltd., United Kingdom).....	61
Figura 26. Carregamento simétrico dos tubos Falcon no rotor da centrífuga....	61
Figura 27. Freezer 80°C.....	61
Figura 28. Congelamento das amostras em microtubo tipo Eppendorf de 1,5 mL em freezer a -80°C até sua análise.....	61
Figura 29. Trabalho preparatório para análise da CgA. 1: Preparação da solução tampão. Diluição da solução tampão (concentrada) (10 mL) para 50 mL com água destilada. 2. Reconstituição do padrão de CgA liofilizada (100 pmol) com 1mL de solução tampão, que proporciona solução padrão de 100 pmol/mL. O 0,1mL da solução padrão reconstituída foi diluída com 0,2 mL de solução tampão que produz a solução padrão inicial 33,33 pmol/mL. O 0,1mL de 33,33 pmol/mL de solução padrão foi diluído com 0,2mL de solução tampão que torna a solução padrão 11,11pmol/mL. A diluição foi repetida para fazer cada solução padrão de 3,70, 1,23, 0,41 e 0,14 pmol/mL. A própria solução tampão é usada como 0 pmol/mL. 3. O antígeno rotulado liofilizado foi diluído em um frasco com água destilada (6mL). 4. O anticorpo específico liofilizado foi diluído no frasco com água destilada (12mL). 5. O comprimido de OPD foi dissolvido com 12mL de substrato tampão imediatamente antes de usar. 6. A solução de lavagem (concentrada) (50 mL) foi diluída para 1.000mL de água destilada.....	63
Figura 30. Kit imunoenzimático YK070 Human Chromogranin A EIA (YANAIHARA INSTITUTE INC., Japan).....	65
Figura 31. Reagentes e amostras em temperatura ambiente.....	65
Figura 32. Placa de poliestireno de 96 poços coberta com folha adesiva e mantida em temperatura ambiente com agitação suave em um agitador de placa de microtitulação.....	65
Figura 33. Estreptavidina (SA) conjugada com HRP (<i>horseradish peroxidase</i>) para formar o complexo de anticorpo específico de antígeno rotulado de estreptavidina (SA-HRP) na superfície dos poços.....	65

Figura 34. Características das placas de poliestireno após a interrupção da reação colorimétrica.....	65
Figura 35. Leitor de placas de microtitulação (Eon Microplate Spectrophotometer, BioTek Instruments, Inc., Vermont, USA).....	65
Figura 36. Layout de preenchimento da placa de microtitulação. As marcações em vermelho foram preenchidas com as amostras salivares sendo o número equivalente ao paciente. As marcações em marrom e azul foram preenchidas de acordo com as soluções padrão.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da obesidade baseado no IMC.....	24
Tabela 2 - Funções dos diferentes fragmentos da cromogranina A (CgA)...	41
Tabela 3 - Classificação da atividade glandular do SLS.....	53
Tabela 4 - Classificação da atividade glandular do STR.....	55
Tabela 5 - Classificação da atividade funcional glandular do STE.....	56
Tabela 6 - Distribuição das amostras por gênero.....	68
Tabela 7 - Características sociodemográficas e clínicas da amostra.....	69
Tabela 8 - Média de IMC dos grupos.....	71
Tabela 9 - Tipo de cirurgia e porcentagem na amostra.....	71
Tabela 10 - Tempo de cirurgia e média de tempo da amostra.....	71
Tabela 11 - Parâmetros clínicos de diabetes e hipertensão após a cirurgia.	72
Tabela 12 - Quantidade de medicamentos utilizados nos grupos.....	73
Tabela 13 - Uso de suplementos vitamínicos e/ou minerais após a cirurgia.....	73
Tabela 14 - Principais sintomas bucais associados com alterações do funcionamento de glândulas salivares.....	74
Tabela 15 - Principais sintomas oculares associados com alterações do funcionamento de glândulas lacrimais.....	76
Tabela 16 - Principais sintomas de alterações da pele (xerodermia).....	76
Tabela 17 - Sintomas de secura bucal subjetivos analisados por escala analógica visual (EAV).....	77
Tabela 18 - Resumo do Teste de Hipóteses das taxas dos fluxos salivares, capacidade tampão e glicemia capilar.....	78
Tabela 19 - Valores das taxas dos fluxos salivares, capacidade tampão e glicemia capilar nas amostras.....	79
Tabela 20 - Resumo do Teste de Hipóteses dos parâmetros clínicos periodontais.....	82
Tabela 21 - Características e parâmetros clínicos periodontais da amostra.	83
Tabela 22 - Resumo do Teste de Hipóteses da concentração e secreção da CgA.....	84

Tabela 23 - Concentração pmol/mL e produção pmol/min de CgA nos grupos.....	84
--	----

LISTA DE GRÁFICOS E QUADROS

Quadro 1 - Composição do kit imunoenzimático YK070 e seus reagentes.....	62
Gráfico 1 - Concentração da CgA salivar pmol/mL nos grupos.....	85
Gráfico 2 - Produção da CgA salivar pmol/min nos grupos.....	85
Gráfico 3 - Correlação entre CgA salivar (pmol/mL) e taxa do fluxo STR (mL/min) no grupo bariátricos (correlação de Spearman, $r = -0,373$ e $p = 0,039$)..	86
Gráfico 4 - Correlação entre CgA salivar (pmol/mL) e taxa do fluxo STE (mL/min) no grupo bariátricos (correlação de Spearman, $r = -0,485$ e $p = 0,006$).....	87
Gráfico 5 - Correlação entre CgA salivar (pmol/mL) e taxa do fluxo STE (mL/min) no grupo controle (correlação de Spearman, $r = -0,399$ e $p = 0,026$).....	87
Gráfico 6 - Correlação entre CgA salivar (pmol/mL) e taxa do fluxo STR (mL/min) em todos os indivíduos (correlação de Spearman, $r = -0,388$ e $p = 0,002$).....	88
Gráfico 7 - Correlação entre CgA (pmol/mL) salivar e taxa do fluxo STE (mL/min) em todos os indivíduos. (correlação de Spearman, $r = -0,428$ e $p = 0,021$).....	89
Gráfico 8 - Correlação entre CgA (pmol/mL) salivar e NIC 5-6mm no grupo bariátricos (correlação de Pearson, $r = 0,494$ e $p = 0,005$).....	90
Gráfico 9 - Correlação entre CgA (pmol/mL) salivar e NIC ≥ 7 mm em toda a amostra (correlação de Spearman, $r = 0,336$ e $p = 0,008$).....	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CB	Cirurgia bariátrica
CgA	Cromogranina A
CST	Catestatina
DMO	Densidade mineral óssea
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
DP	Doença periodontal
ECs	Células endoteliais
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
GLUT4	Isoforma 4 do transportador de glicose
GP	Glândula parótida
GSL	Glândula sublingual
GSM	Glândula submandibular
HRP	<i>Horseradish Peroxidase</i>
HRQoL	<i>Health Related Quality of Life</i>
ICAM-1	Moléculas de adesão endotelial
IL	Interleucina
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corpórea
IPV	Índice de placa visível
IRS-1	Substrato-1 do receptor de insulina
ISS	Índice de sangramento à sondagem
NIC	Nível de inserção clínica
NO	Óxido nítrico
NOSe	Óxido nítrico-sintase endotelial
PAMs	Peptídeos antimicrobianos
PCR	Proteína C-Reativa
PMNs	Polimorfonucleares
PST	Pancreastatina
RYGB	Cirurgia <i>bypass</i> em Y-de-Roux
SA	Estreptavidina
SLS	Fluxo salivar da mucosa labial superior
SP	Sondagem periodontal
STE	Fluxo salivar total estimulado
STR	Fluxo salivar total em repouso
TAB	Tecido adiposo branco
TAM	Tecido adiposo marrom
TG	Triglicerídeos
TMB	Taxa metabólica basal
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular-1
VSMCs	Músculos lisos vasculares

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO DE LITERATURA	23
2.1 MÉTODO.....	23
2.2 OBESIDADE.....	23
2.2.1 Obesidade e a senescência	27
2.2.1.1 Obesidade, senescência e saúde bucal.....	29
2.3 CIRURGIA BARIÁTRICA.....	32
2.3.1 Repercussões sistêmicas e bucais da cirurgia bariátrica	35
2.4 CROMOGRANINA A (CgA).....	39
3 OBJETIVOS	46
4 PACIENTES E MÉTODOS	47
4.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	47
4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	47
4.2.1 Critérios de inclusão	47
4.2.2 Critérios de exclusão	48
4.3 COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA.....	48
4.4 DELINEAMENTO ESTATÍSTICO INICIAL.....	49
4.4.1 Definição das perguntas da pesquisa	49
4.4.2 Cálculo amostral	50
4.4.3 Tipos de variáveis	50
4.5 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	50
4.5.1 Métodos	50
4.5.2 Questionário de saúde geral e bucal	51
4.5.3 Análises salivares	51
4.5.3.1 Técnica de coleta do fluxo salivar da mucosa labial superior (SLS).....	52
4.5.3.2 Técnica de coleta do fluxo salivar total em repouso (STR).....	54
4.5.3.3 Técnica de coleta do fluxo salivar total estimulado (STE).....	56
4.5.3.4 Avaliação da capacidade tampão da saliva.....	58
4.5.4 Exames clínicos periodontais	58
4.5.4.1 Concordância inter e intraexaminadores.....	58
4.5.4.2 Índice de placa visível (IPV).....	59
4.5.4.3 Sondagem periodontal (SP).....	59

4.5.4.4 Índice de sangramento à sondagem (ISS).....	60
4.5.5 Cromogranina A.....	60
4.5.5.1 Preparo das amostras para análise proteômica salivar de CgA..	60
4.5.5.2 Teste ELISA competitivo de CgA.....	62
4.5.5.3 Espectrofotometria.....	66
4.5.5.4 Leitura das placas de microtitulação.....	66
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	67
5 RESULTADOS.....	68
5.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PARÂMETROS CLÍNICOS DOS GRUPOS DE ESTUDO.....	68
5.2 PARÂMETROS CLÍNICOS SALIVARES.....	74
5.3 PARÂMETROS CLÍNICOS PERIODONTAIS.....	81
5.4 ANÁLISE PROTEÔMICA SALIVAR DE CgA.....	84
5.5 CORRELAÇÃO ENTRE CgA E PARÂMETROS SALIVARES.....	86
5.6 CORRELAÇÃO ENTRE CgA E PARÂMETROS PERIODONTAIS....	89
6 DISCUSSÃO.....	92
7 CONCLUSÕES.....	105
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	106
PRESS RELEASE.....	125
ANEXO A (Parecer Consubstanciado do CEP)	126
APÊNDICE A (TCLE).....	127
APÊNDICE B (Questionário de saúde geral e bucal).....	131

1 INTRODUÇÃO

A crescente prevalência do sobrepeso e obesidade em inúmeros países tem sido descrita como uma pandemia (1). A epidemia global de obesidade resulta da combinação de suscetibilidade genética (2) maior disponibilidade de alimentos de alta energia e menor demanda de gasto calórico pela sociedade moderna (3). É uma doença complexa e multifatorial, na qual, as condições socioeconômicas desempenham um papel crucial no seu desenvolvimento (4). A obesidade no Brasil aumentou de 11,8% em 2006 para 18,9% em 2016, segundo dados de estimativas mundiais e é considerado um sério problema de saúde pública (5).

Estudos aprofundados sobre a senescência e avanços nas ciências médicas têm prolongado significativamente a expectativa de vida e, o crescimento da população acima de cinquenta anos continua crescendo progressivamente (6). O envelhecimento populacional é sem precedentes e sem paralelo na história da humanidade e o século XXI testemunhará um envelhecimento ainda mais rápido do que o século passado (7).

Tanto a obesidade quanto o envelhecimento são condições que podem acarretar problemas de saúde, bem como aumentar o risco de doenças crônicas (8). O envelhecimento está associado ao aumento do sobrepeso (9) que é um fator contribuinte para a resistência à insulina (10) e à síndrome metabólica, além de estar associado à uma maior incidência da doença periodontal (DP) (11). A obesidade em adultos mais velhos é, portanto, uma séria preocupação e a compreensão dos principais mecanismos da senescência e doenças relacionadas à idade tornou-se um assunto necessário, uma vez que, níveis elevados de adiponectina foram associados a riscos aumentados de mortalidade na população em questão (12).

O risco para a diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é aumentado em pacientes acometidos pela obesidade (13). Tanto a DMT2 quanto a obesidade, bem como o envelhecimento estão associadas à hipossalivação (14) que é clinicamente definida como a baixa produção de saliva. A hipossalivação leva à xerostomia e aumenta o risco para a DP. Este quadro reduz a capacidade de tamponamento da saliva e a remoção de bactérias, resultando na formação de placa contendo bactérias periodontopatogênicas, que induzem e exacerbam a doença periodontal (15).

Neste contexto, a cirurgia bariátrica (CB) é considerada como tratamento de escolha para a obesidade, uma vez que, os resultados tendem a se manter estáveis ao longo do tempo (16). Estudos também sugerem que a cirurgia bariátrica pode favorecer a homeostase da glicose (13), reduzir significativamente dos níveis de vários marcadores da inflamação como a proteína C-Reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (17), além de gerenciar as comorbidades associadas à doença (18) e melhorar as condições clínicas avaliadas por meio do questionário HRQoL (*Health Related Quality of Life*) relacionado à autoestima, status social e capacidade de trabalho (19).

No entanto, algumas consequências sistêmicas desfavoráveis têm sido observadas em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, tais como, refluxo gastroesofágico (20), osteoporose (21) e deficiências vitamínicas. Algumas alterações bucais também têm sido relatadas na literatura particularmente o aumento da gravidade da doença periodontal (DP), a erosão dentária, o favorecimento do desenvolvimento da doença cárie, bem como alterações no fluxo salivar (22-26).

Tendo em vista o aumento na prevalência da obesidade e conseqüentemente uma crescente no número de cirurgias bariátricas (5), torna-se relevante analisar as condições bucais dos pacientes submetidos ao tratamento, uma vez que, pacientes com um índice de massa corpórea (IMC) elevado e encaminhados para cirurgia bariátrica estão expostos ao risco de apresentar alterações bucais.

A interface entre a obesidade e a doença periodontal proporciona questionamento acerca do agravamento desta após a cirurgia bariátrica (27). A resposta mediada pelo sistema imunoinflamatório é o principal mecanismo de destruição dos tecidos periodontais (28) e, após cirurgia bariátrica, a inflamação nos tecidos é reduzida (13).

A cromogranina A (CgA), proteína expressa por células endócrinas e neuroendócrinas de diversos órgãos está envolvida na inibição da lipogênese e agindo na lipólise do tecido adiposo. A CgA é uma das poucas moléculas de proteína, que pode ser processada em reguladores negativos e positivos, como a pancreastatina (PST) e catestatina (CST), para ajuste fino e manutenção da homeostase metabólica. Vários peptídeos derivados de cromogranina A têm efeitos contrarreguladores opostos (29).

A cirurgia bariátrica leva à perda sustentada de peso corporal favorecendo o controle das comorbidades associadas, no entanto, os mecanismos moleculares

subjacentes ainda não são totalmente compreendidos (30). Para elucidar esses aspectos e identificar genes codificadores de pré/pró-hormônios potencialmente novos com propriedades antidiabéticas e/ou antiobesidade, Zhang *et al.* (2009) realizaram uma análise das alterações de expressão gênica em células enteroendócrinas após a CB, em ratos com obesidade induzidos por dieta e verificaram um perfil abrangente de expressão de RNAm de células enteroendócrinas positivas para cromogranina A após a cirurgia (31).

Alguns estudos investigaram a possível correlação entre a doença periodontal e a secreção de CgA, proteína vinculada à imunidade local e funções sistêmicas, os quais, os achados sugeriram que esta poderia estar relacionada à extensão e gravidade da DP em comparação à saliva de indivíduos saudáveis (32-35).

Os resultados do estudo de Kogawa *et al.* (2016) sugeriram que polimorfismos da CgA poderiam estar associados com a hipofunção das glândulas salivares (36). Os resultados no estudo de Shigeyama *et al.* (2008) apontaram para um aumento dos níveis de CgA em pacientes com hipossalivação (37).

Estudos *in vivo* relataram que peptídeos produzidos por CgA possuem atividades biológicas variadas, modulam processos homeostáticos e também são consideradas como moléculas de defesa em um hospedeiro infectado (38-40). Essas evidências apontam uma associação da CgA às doenças inflamatórias, entretanto, nenhum trabalho ainda foi conduzido neste aspecto, avaliando os níveis salivares de CgA, em humanos em processo de senescência, após a cirurgia bariátrica. Dessa forma, levanta-se vários questionamentos acerca da correlação entre obesidade, senescência, cirurgia bariátrica e suas repercussões a nível bucal, bem como a análise proteômica salivar da CgA nesse tipo populacional com intuito de ampliar novas perspectivas sobre o seu uso como marcador diagnóstico e alvo terapêutico.

JUSTIFICATIVA

Essas evidências sugerem que a CgA está ligada ao estado inflamatório, à síndrome metabólica e pode ser um regulador dos níveis de insulina e lipídeos. Entretanto, nenhum trabalho ainda foi conduzido neste aspecto, avaliando os níveis salivares de CgA, em humanos, após a cirurgia bariátrica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MÉTODO

Para o embasamento teórico do presente estudo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scielo, Cochrane, Medline e Lilacs, literatura cinzenta e análise de referências bibliográficas.

Os seguintes MeSH terms foram utilizados para a pesquisa nas bases de dados: “obesity” AND “oral health”; “bariatric surgery” AND “salivary flow” OR “salivary glands”; “adult periodontitis” OR “periodontitis” AND “chromogranin a”, de forma combinada ou alternada, por meio do uso dos conectores “AND” e “OR” para a construção da revisão de literatura do presente estudo.

Os artigos foram analisados pelo seu título e resumo e separados para posterior leitura e categorizados por assunto, os quais tiveram sua metodologia, desfechos e resultados avaliados, sendo os mais pertinentes ao estudo, incluídos na presente revisão de literatura.

2.2 OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica inflamatória caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura que acarreta riscos à saúde (41) e prejudica o bem-estar. Devido ao aumento alarmante da sua prevalência, foi declarada como uma epidemia global (42) e é considerada uma enfermidade multifatorial, envolvendo componentes genéticos, comportamentais, psicológicos, sociais e endócrinos (1).

Desde 1975, a prevalência da obesidade triplicou em todo o mundo e ainda está aumentando. O crescimento da epidemia de obesidade iniciou-se quase que simultaneamente na maioria dos países de alta renda na década de 1970-80 e, desde então, países de média e baixa renda se juntaram ao aumento global de novos quadros de obesidade em adultos e crianças (43). Globalmente, a média do IMC (índice de massa corpórea), padronizada por idade, aumentou em 0,4-0,5 kg/m² por década em homens e mulheres (44).

Atualmente é um dos os maiores problemas de saúde que afetam todas as faixas etárias, populações e países de todos os níveis de renda. A obesidade no Brasil

aumentou de 11,8% em 2006 a 18,9% em 2016, segundo dados de estimativas mundiais (1).

A primeira lei da termodinâmica afirma que a energia não pode ser criada nem destruída (45). Os seres humanos obtêm toda a sua energia por meio da ingestão de alimentos e bebidas e, os armazena como moléculas de alta energia e as gasta durante as funções metabólicas basais. No estado estável, as entradas de energia do corpo equilibram a soma das saídas de energia. No entanto, quando o consumo de energia excede o gasto de energia, 60–80% do excedente é armazenado como gordura. O restante é armazenado como glicogênio, usado para a biossíntese de proteínas, ou é perdido, por exemplo, durante a termogênese. Sendo assim, o ganho de peso resulta de uma energia positiva em que o consumo é superior à despesa (41, 46).

O sobrepeso e a obesidade são classificados de acordo com o peso, especificado em categorias, por meio da fórmula do índice de massa corpórea (IMC), no qual, o peso (em kg) é dividido pela altura ao quadrado (em metros) - $IMC = \text{peso(kg)} / \text{altura em m}^2$ (41). A obesidade ainda é subclassificada em graus, de acordo com sua gravidade (47), conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1 — Classificação da obesidade baseado no IMC.

Diagnóstico	IMC (kg/m ²)
Abaixo do peso	<18,5
Peso normal	18,5–24,9
Sobrepeso	25–29,9
Obesidade grau I (obesidade moderada)	30–34,9
Obesidade grau II (obesidade severa)	35–39,9
Obesidade grau III (obesidade muito severa)	≥40

Fonte: *WHO*.

A simplicidade do IMC, juntamente com sua associação consistente a importantes resultados de saúde, não só contribui para o seu uso na pesquisa e na prática clínica, mas também fornece uma importante fonte de crítica. Dependendo do grau e distribuição do excesso de tecido adiposo, esses riscos à saúde incluem DM2, hipertensão, doenças cardiovasculares, dislipidemia, doença hepática gordurosa não alcoólica, apneia obstrutiva do sono e síndrome de hipoventilação, câncer e deficiências físicas, além de ser, atualmente, associada a um fator de risco para mortalidade de COVID-19 (48-50).

O tecido adiposo pode ser dividido em 2 tipos principais: tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo marrom (TAM). O TAM é especializado na termogênese (produção de calor) participando ativamente na regulação da temperatura corporal, sendo abundante em neonatos, porém praticamente ausente em adultos. O TAB é referenciado como um secretor de substâncias com importantes efeitos biológicos, possuindo não somente a função de armazenar energia, mas também envolvido em uma variedade de processos metabólicos e fisiológicos (51, 52).

O adipócito branco maduro, presente no TAB, armazena os triglicerídeos (TG) em uma única grande gota lipídica que ocupa até 90% do citoplasma e empurra o núcleo para a periferia da célula, sendo que, estas células podem alterar acentuadamente de tamanho, conforme a quantidade de TG acumulada (51). Está postulado que, o TAB secreta múltiplos peptídeos bioativos, denominados adipocinas (proteínas sintetizadas e secretadas pelo tecido adiposo) com importantes efeitos biológicos. A estrutura proteica, assim como a função fisiológica das adipocinas é altamente variada e compreende proteínas relacionadas ao processo inflamatório, como o TNF- α , IL-6, a leptina e a adiponectina, esta última, também envolvida na homeostase glicêmica (49).

Estudos relataram consistentemente baixos níveis de adiponectina na obesidade e, demonstraram que fatores pró-inflamatórios incluindo citocinas como TNF- α e IL-6 - suprimem a produção de adiponectina pelos adipócitos (51, 53, 54). Uma correlação inversa entre adiponectina e os clássicos marcadores de inflamação, como a PCR e IL-6, foi observada em indivíduos acometidos pela obesidade e resistentes à insulina (particularmente na presença de adiposidade visceral) em que, uma inflamação crônica de baixo grau do tecido adiposo, com infiltração de macrófagos, é comumente observada (55). Além disso, demonstraram que a adiponectina exerce uma variedade de ações anti-inflamatórias, desde a inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, a indução de fatores anti-inflamatórios, para redução da expressão de moléculas de adesão (53), conforme descrito na figura 1.

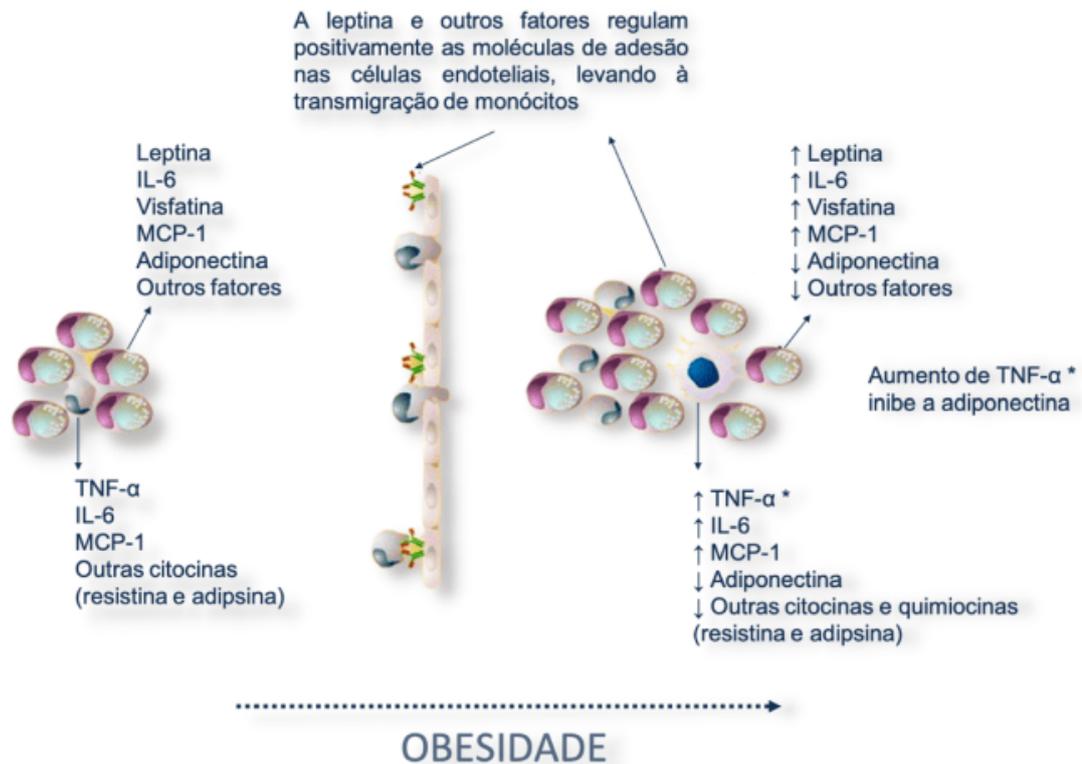


Figura 1. Tecido adiposo: componentes celulares e moléculas produzidas. O tecido adiposo é composto de adipócitos e sua fração vascular estromal inclui os macrófagos. À esquerda, os adipócitos produzem leptina, IL-6, visfatina, MCP-1, adiponectina e outros fatores. Os macrófagos produzem TNF- α , IL-6, MCP-1 e outras citocinas (resistina e adipina). Em seres-humanos, a fonte celular definitiva de adipina e resistina apontam para os macrófagos. No estado da obesidade, a leptina e, possivelmente outros fatores produzidos por adipócitos, macrófagos ou ambos regulam positivamente as moléculas de adesão nas células endoteliais, levando à transmigração de monócitos derivados da medula óssea e, portanto, um aumento nos macrófagos residentes no TAB, alguns dos quais se fundem para gerar células multinucleadas. Os macrófagos presentes no TAB de indivíduos acometidos pela obesidade produzem níveis mais elevados de TNF- α e IL-6 e quimiocinas em comparação com pessoas com IMC normal. Ao mesmo tempo, a produção de adiponectina por adipócitos são reduzidos, possivelmente por níveis regulados positivamente de TNF- α .

Fonte: Fantuzzi (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. Traduzido pela autora.

Os adipócitos são a fonte mais importante de adiponectina, embora seus níveis séricos não aumentem com obesidade como os níveis de leptina, protetora de apoptose dos linfócitos T e reguladora da proliferação de células T (56). De fato, existe uma tendência para uma redução de adiponectina em indivíduos acometidos pela

obesidade, sendo significativamente menores em pacientes com DMT2 (57). O TNF- α , que é aumentado no TAB de indivíduos com IMC elevado, pode diminuir a produção de adiponectina (54). Na via contrária, a adiponectina reduz a produção e atividade do TNF- α .

As atividades anti-inflamatórias de adiponectina se estendem à inibição da produção de interleucina (IL) IL-6, acompanhada pela indução das citocinas anti-inflamatórias IL-1 e IL-10, além de reduzir a indução das moléculas de adesão endotelial (ICAM-1) e molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) pelo TNF- α ou resistina, conforme descrito na figura 2.

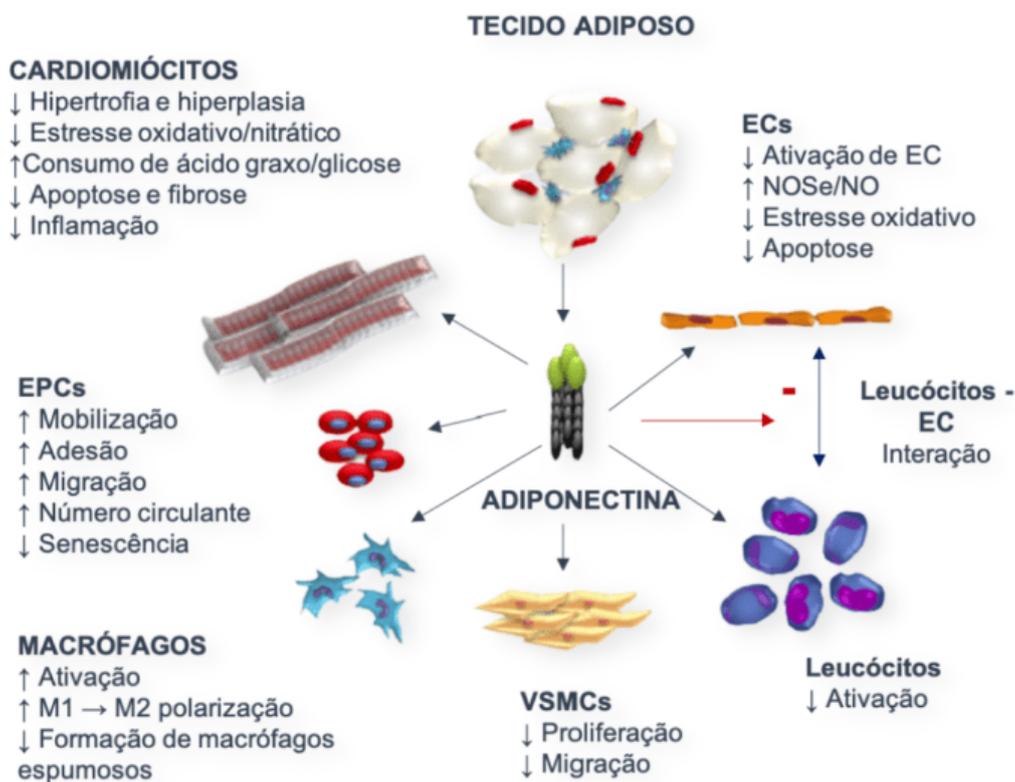


Figura 2. Ações da adiponectina. A adiponectina liberada pelos adipócitos pode atuar de forma endócrina ou parácrina para modular funções dos cardiomiócitos, células endoteliais (ECs), células progenitoras endoteliais (EPCs), macrófagos, leucócitos e músculos lisos vasculares (VSMCs). Biodisponibilidade de óxido nítrico-sintase endotelial (NOSe) e óxido nítrico (NO).

Fonte: Ghoshal et al. (2015). Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. Traduzido pela autora.

A principal forma de estimar a adiponectina plasmática é por análise ELISA tipo sanduíche. Níveis mais baixo de adiponectina (<5µg/mL) estão associados ao aumento da obesidade e aquisição de distúrbios metabólicos (57).

2.2.1 Obesidade e a senescência

O envelhecimento biológico é caracterizado por uma redução nas atividades fisiológicas e uma capacidade reduzida de responder a desafios ambientais, sendo associado a importantes modificações na composição corporal e no metabolismo (58). Neste processo, o metabolismo basal, ou seja, a produção de calor total sob condições padronizadas e que está intimamente relacionado ao consumo de oxigênio, sofre um expressivo declínio (59). A taxa metabólica basal (TMB) corresponde ao mínimo de energia necessária para manter as funções do organismo em repouso, como os batimentos cardíacos, a pressão arterial, a respiração e a manutenção da temperatura corporal, no entanto, estima-se que haja uma redução de cerca de 150kcal por década de vida adulta (60).

A complexidade dos estados de saúde no envelhecimento correlaciona a obesidade à senescência. Tanto a obesidade quanto o envelhecimento são caracterizados por um estado inflamatório de baixo grau e por alterações endócrinas. Depósitos de gordura central e visceral produzem mais adipocinas pró-inflamatórias do que depósitos de gordura subcutânea, aumentando a carga inflamatória. O estado inflamatório de baixo grau leva à perda de massa corporal magra e redução da função imunológica (61).

A obesidade em adultos de meia-idade e idosos é um problema crescente e alarmante, os quais têm sido acometidos pela mesma mais previamente que seus antecessores. Mathus-Vliegen (2012) verificou, em seu estudo, um aumento da sua circunferência abdominal em torno de 5-10cm em ambos os sexos, nas idades entre 50-70 anos (62).

A perda progressiva da musculatura esquelética com a idade, associada ao aumento e redistribuição da gordura corporal, é conhecida como obesidade sarcopênica (63, 64). Está associada a maiores taxas de morbidade e mortalidade,

bem como ao declínio da força funcional, o que leva à fragilidade. Essa perda de massa muscular pode passar despercebida em uma pessoa idosa até que ela comece a perder a função física (65).

Uma série de comorbidades surgem com a obesidade, independentemente da idade, entretanto, são mais prevalentes e deletérias quando os indivíduos se encontram em processo de envelhecimento. Doenças mais fortemente associadas à obesidade e à idade são a síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e o DMT2 (63). Estudos mostraram que em adultos mais velhos, a obesidade medida pela circunferência abdominal está associada à hiperglicemia e dislipidemia (66).

O declínio funcional de muitos sistemas, no decorrer dos anos, incluindo mudanças na expressão dos fatores de transcrição, modifica não apenas a diferenciação, mas também a função metabólica da célula adiposa (67). A inflamação associada à obesidade desempenha um papel fundamental na resistência à insulina (68), sendo o TNF- α a primeira citocina pró-inflamatória relatada na iniciação e evolução do DMT2. O estudo de Stephens e Pekala (1991) demonstrou que, ao tratar adipócitos com TNF- α , a sinalização da insulina é interrompida, especificamente devido a mudanças na transcrição do receptor de insulina, substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1) e isoforma 4 do transportador de glicose (GLUT4) (69).

2.2.1.1 Obesidade, senescência e saúde bucal

A obesidade é um fator de risco para várias doenças crônicas (70) e as evidências científicas sugerem uma associação entre esta e doenças bucais (71). Estudos sugerem a associação entre o IMC elevado e a periodontite, erosão dentária, hipersensibilidade dentinária, hipossalivação/xerostomia e favorecimento do desenvolvimento da doença cárie (72-75).

Essa relação ocorre em duas direções, por uma via, as alterações bucais afetam a capacidade funcional de se alimentar, ocasionando mudanças na dieta, a qual passa a ser mais calórica e, por serem alimentos mais macios, ricos em açúcares e gorduras saturadas, favorecem condições como a obesidade (76). Por outro lado, a

obesidade faz com que haja uma perturbação da microbiota bucal, favorecendo lesões cáries (11).

A importância da obesidade foi reconhecida pela nova classificação de doenças periodontais, sendo computada como uma das doenças sistêmicas condições/distúrbios metabólicos que afetam a inserção periodontal influenciando a inflamação periodontal (77).

A periodontite é uma doença bucal e infecção crônica multifatorial, induzida por biofilme dental, caracterizada por uma reação inflamatória associada a uma disbiose da microbiota bucal, por exsudação de fluido crevicular, aumento da profundidade e sangramento na sondagem e perda óssea alveolar (77). Estudos sugerem uma forte associação epidemiológica entre doenças metabólicas e infecção bucal, como a doença periodontal (78), que é nomeada como a sexta complicação de diabetes mellitus (79).

Evidências de estudos longitudinais relacionam a periodontite crônica com diabetes mellitus em uma relação de mão dupla, ou seja, a periodontite crônica piora o DM e vice-versa. Ambas as doenças afetam adversamente o equilíbrio metabólico do paciente e inflamação sistêmica (80).

Uma associação positiva foi repetidamente demonstrada entre a prevalência da doença periodontal e obesidade em vários estudos, mundialmente. A metanálise dos resultados identificados sistematicamente de 57 populações de estudos independentes sugeriu um aumento de aproximadamente um terço nas chances de prevalência de obesidade entre indivíduos com doença periodontal, uma profundidade de sondagem (PS) maior entre indivíduos acometidos pela obesidade, além de um IMC mais alto entre indivíduos com DP (78).

Outros quesitos prevalentes na obesidade e no envelhecimento são a hipossalivação e a xerostomia, promovem o acúmulo de biofilme favorecendo a inflamação dos tecidos bucais e do periodonto (81). As glândulas salivares desempenham um papel significativo na manutenção saúde bucal, sintetizam e secretam saliva, um fluido multifuncional que confere lubrificação da mucosa, fornece eletrólitos salivares, compostos antibacterianos e várias enzimas que protegem a mucosa bucal e a superfície dos dentes, ajudando a construir e a manter a integridade dos tecidos moles e duros (82). Quando o fluxo de saliva é reduzido, incidência de cárie dentária e infecções bucais podem se desenvolver (83).

A glândula parótida (GP) é composta principalmente por ácinos secretores de saliva serosa, rica em α -amilase. A glândula sublingual (GSL) secreta muco, uma solução viscosa rica em mucinas. A glândula submandibular (GSH) é composta por uma população mista de ácinos com função mucosa e serosa. Essas três principais glândulas salivares respondem por mais de 90% da secreção salivar (84, 85). As glândulas salivares menores distribuem-se por toda a cavidade bucal, especificamente na mucosa labial e lingual, bem como no palato e no assoalho bucal, participando cerca de 6-10% da produção salivar (86).

Estudos consideraram as mudanças nas taxas de fluxo salivar com o aumento da idade (87, 88), no entanto, nenhum consenso foi alcançado em relação à diminuição da taxa de fluxo salivar com o passar dos anos. Isso é, em grande parte, atribuído às variações no desenho do estudo ou devido ao método da coleta de saliva (14). Affoo *et al.* (2015) atuaram em uma metanálise incluindo todos os trabalhos publicados sobre saliva e envelhecimento. Dos 47 estudos selecionados, os autores relataram que as médias das taxas de fluxo de saliva estimuladas foram significativamente menores em adultos mais velhos do que mais jovens (89). As causas do declínio do fluxo salivar têm sido justificadas nos estudos pelo impacto da idade nas glândulas salivares e células acinares, perda de tecido secretor e aumento de adiposidade, bem como deterioração neurofisiológica (72, 90). Essa diminuição na taxa de fluxo salivar tem uma influência indireta na qualidade da saliva, associada à uma redução de mucinas salivares o que pode afetar a propriedade de lubrificação da saliva (91).

A obesidade, assim como o envelhecimento, afeta a morfologia e funcionalidade das glândulas salivares. As citocinas pró-inflamatórias derivadas de adipócitos e, os macrófagos que se acumularam no tecido adiposo afetam negativamente a função das glândulas salivares devido à inflamação crônica de baixo grau das mesmas (72). Mudanças degenerativas na estrutura celular das glândulas salivares submandibulares e parótidas relacionadas à idade foram identificados anteriormente, na qual ocorre uma diminuição de 20% a 40% do volume das células do parênquima devido à uma depleção do tecido acinar, com um aumento correspondente de tecido adiposo e fibroso e proporcional crescimento do volume dos ductos (92).

Somado a estes processos, a xerostomia e a hipossalivação induzidas por medicamentos são relatados em pacientes em processo de senescência devido a alta

prevalência de ingestão de medicamentos e polifarmácia nessa população, tendo um impacto negativo sobre outros complexos, com sintomas de disfagia (dificuldade para engolir), disgeusia (diminuição do paladar), atrofia das mucosas, candidose, incidência de cárie, desnutrição com conseqüente piora na qualidade de vida (93).

2.3 CIRURGIA BARIÁTRICA

A cirurgia bariátrica é o tratamento mais eficaz para pacientes com obesidade grau II e III, além de favorecer a perda de peso substancial e sustentada, controla comorbidades associadas, reduzindo a sua mortalidade. Os resultados de longo prazo advindos de terapias tradicionais para perda de peso, incluindo dieta, exercícios e medicamentos, nestes pacientes, são relativamente fracos (94).

A cirurgia bariátrica é o tratamento oferecido aos pacientes que possuem IMC >35 – 39.9 kg/m^2 (obesidade grau II) e ≥ 40 kg/m^2 (obesidade grau III), com comorbidades associadas a obesidade, que tenham falhado nas tentativas de perda de peso por meio de dieta e exercício, motivado com expectativas realísticas e livres de doenças psicológicas significantes (95). A cirurgia bariátrica para pacientes com obesidade grau I (IMC 30 kg/m^2 - $34,9$ kg/m^2) que têm uma condição de comorbidade que pode ser curada ou notavelmente melhorada, pode ser indicada, desde que análises de risco-benefício a longo prazo sejam ponderadas (96).

Os benefícios esperados da cirurgia devem superar os riscos, contraindicações absolutas à CB não existem, no entanto, as contraindicações relativas incluem insuficiência cardíaca grave; doença coronária arterial instável; doença pulmonar em estágio terminal; malignidade diagnosticada recentemente; Doença de Crohn; abuso descontrolado de drogas ou álcool; habilidade intelectual severamente prejudicada com falta de compreensão dos riscos e benefícios (97).

O tratamento cirúrgico é direcionado a pacientes maiores de 18 e menores que 65 anos de idade. No entanto, restrições de idade para pacientes maiores de 60 anos são aplicados com menos rigidez, pois estes se beneficiam significativamente com a redução das comorbidades (98). A cirurgia bariátrica oferece um resultado aceitável para pacientes com mais idade, uma vez que, as maiores taxas de complicações

nestes pacientes são atribuíveis às alterações sistêmicas associadas, sendo assim, a CB é indicada para esta população, para melhorar suas condições de saúde e qualidade de vida (97).

A maioria desta população sofre de várias comorbidades, incluindo obesidade. Meios não cirúrgicos de perda de peso não oferecem uma previsão de solução. As intervenções cirúrgicas parecem ser as soluções mais promissoras para o tratamento da obesidade, no entanto, há uma relativa falta de dados na literatura sobre procedimentos bariátricos em populações idosas e em processo de envelhecimento (99). De acordo com estudo de Abbas *et al.* (2015) a cirurgia bariátrica apresentou-se segura e eficaz para pacientes com mais de 60 anos de idade com baixa morbidade e mortalidade; a perda de peso e a melhora nas comorbidades em pacientes mais velhos foram clinicamente significativas. A diferença em porcentagem da perda de peso estimada, no acompanhamento de 12 meses, não foi estatisticamente significativa entre a população em geral e os pacientes mais velhos, o que sugere que ambos os grupos perderam uma similaridade de quantidade de peso e que a cirurgia bariátrica em pacientes acima de 60 anos é eficaz (98).

Os procedimentos bariátricos podem ser divididos em três tipos: cirurgias restritivas, malabsortivas com ou sem restrição e cirurgias mistas. O tipo de cirurgia bariátrica influenciará no grau de perda de peso, déficit calórico e má absorção. Atualmente, a maioria das cirurgias para perda de peso é realizada com técnicas minimamente invasivas (cirurgia laparoscópica) (100).

O *bypass* gástrico em Y-de-Roux (*gastric bypass*), a gastrectomia vertical (*Sleeve*), a banda gástrica ajustável laparoscópica e desvio biliopancreático são as técnicas mais populares e comuns (101). Há um crescente esforço para combinar determinado paciente a uma determinada operação. Para este fim, várias abordagens ou algoritmos de seleção têm sido sugeridos, no entanto, ensaios clínicos randomizados que testam esses algoritmos ainda não foram realizados (102).

Bypass gástrico em Y-de-Roux

A técnica cirúrgica *bypass* gástrico em Y-de-Roux atualmente é o procedimento mais popular realizado em todo o mundo e foi o primeiro dos procedimentos gástricos para a obesidade mórbida e a primeira técnica combinada de restrição e má-absorção,

com ou sem anel de silicone na bolsa gástrica; quando este é utilizado a técnica é denominada tipo Fobi-Capella (101, 103).

O elemento restritivo da operação consiste na criação de uma pequena bolsa gástrica com uma pequena saída que, ao se distender pela comida, provoca a sensação de saciedade (104). Este elemento restritivo pode ser combinado com um procedimento malabsortivo. A extensão do desvio para o trato intestinal determina o grau de má absorção de macronutrientes (94).

Gastrectomia vertical (Sleeve)

Neste procedimento, aproximadamente 80% do corpo do estômago é ressecado, criando um órgão tubular, que tem sua capacidade reformulada para 80 a 100ml. Essa técnica cirúrgica é considerada restritiva e metabólica sem a necessidade de anastomose intestinal, sendo o esvaziamento gástrico acelerado. Tanto a restrição quanto a modulação hormonal permitem a perda de peso após a gastrectomia vertical. A redução no tamanho do estômago com ressecção em manguito restringe a distensão e aumenta a saciedade do paciente (diminuindo o tamanho da porção da refeição), além da redução da fome ser atribuída à diminuição dos níveis séricos de grelina, que estimula a sensação de fome (101, 105).

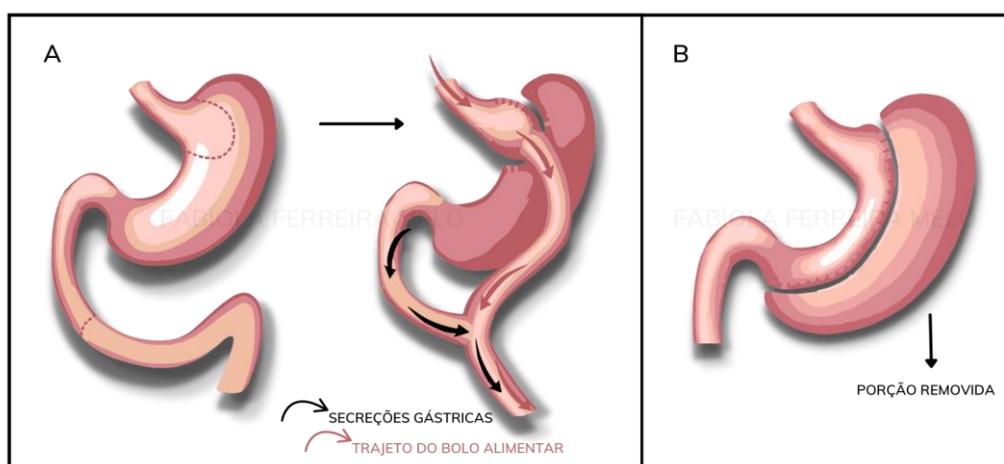


Figura 3A e B. Estômago previamente à cirurgia. Bypass gástrico em Y-de-Roux com divisão gástrica vertical e criação de uma pequena bolsa gástrica. **B.** Gastrectomia vertical (Sleeve) com criação de um órgão tubular.

Fonte: Ilustração da autora.

Banda gástrica ajustável laparoscópica

A banda gástrica é a menos invasiva dos procedimentos puramente restritivos de cirurgia bariátrica. Consiste em criar uma pequena bolsa e um “pequeno estômago” que é conseguido por meio de uma banda alta colocada no órgão. Por ser uma técnica que não utiliza grampos, bem como não é realizada nenhuma anastomose intestinal, desta forma, é considerada um procedimento reversível. É a segunda técnica de restrição gástrica mais realizado no mundo (101).

Bypass biliopancreático

O desvio biliopancreático é um procedimento cirúrgico com o intuito de dificultar a má absorção dos nutrientes. A cirurgia consiste em uma gastrectomia parcial deixando uma bolsa gástrica de 100 a 150 mL, que é consideravelmente maior do que o do *bypass* gástrico e, assim, permite maiores refeições em comparação com as das outras operações bariátricas (96). Uma anastomose é realizada entre o duodeno proximal e o intestino desviado. Este procedimento raramente é realizado devido a incidência de complicações de curto e longo prazo (101).

2.3.1 Repercussões sistêmicas e bucais da cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica (CB) é o tratamento mais eficaz para a obesidade, compreendendo um conjunto de técnicas que levam à restrição ou a má absorção dos alimentos consumidos, na qual, pode ocasionar uma série de alterações sistêmicas, bem como bucais (106).

Muitos pacientes submetidos à CB têm que lidar com complicações nutricionais, advindas da desnutrição pré-operatória (como o déficit de vitamina D e ferro) e após o procedimento, na qual ocorre uma diminuição da ingestão de alimentos, devido à intolerância a certos alimentos, vômitos frequentes, redução da

fome e aumento da saciedade (107-109). Suplementação de nutrientes inadequada, devido à má adesão ao regime multivitamínico e multimineral; quantidades insuficientes de vitaminas e/ou minerais em suplementos; má absorção de nutrientes e suporte nutricional inadequado devido à falta de acompanhamento e monitoramento insuficiente podem repercutir em doenças bucais e sistêmicas nesses pacientes (110).

Complicações dietéticas pós-operatórias resultam em deficiências nutricionais, tais como anemia e desnutrição proteica (111). Novas evidências relacionadas ao risco de deficiências de nutrientes pós CB demonstraram um efeito sobre a densidade mineral óssea (DMO) e risco de fratura óssea, sendo que, todas essas alterações nutricionais, também podem ter implicações na saúde bucal (110, 112).

Estudos clínicos têm demonstrado uma associação entre o efeito endócrino da vitamina D e periodontite. A vitamina D é responsável pela manutenção da homeostase de cálcio/fosfato, pela regulação da remodelação óssea e modulação da proliferação e diferenciação celular (110, 113). A periodontite é caracterizada pela perda óssea alveolar induzida pela resposta imune do hospedeiro ao insulto bacteriano. Como a vitamina D desempenha um papel crucial na manutenção óssea e imunidade, estudos sugerem que, a deficiência desta pode afetar negativamente o periodonto desses pacientes (109, 114).

A deficiência de vitamina C pode afetar o processo de hidroxilação na formação de hidroxiprolina, um aminoácido constituinte integral do colágeno. Uma vez que esta é envolvida na síntese de substâncias intercelulares, como fibras de colágeno encontrados em várias formas de tecidos conjuntivos e na matriz de ossos e dentes, possui funções imunomoduladoras que influenciam a suscetibilidade de um hospedeiro a doenças infecciosas. A pouca concentração do seu nível sérico, pode se manifestar como edema e sangramento gengival. Quando essa deficiência é mais grave, leva à perda de elementos dentários (111, 115).

Netto *et al.* (2012) no seu estudo prospectivo avaliou as concentrações séricas de vitamina C, mieloperoxidase e as manifestações clínicas bucais em pacientes que foram submetidos à cirurgia bypass em Y-de-Roux (RYGB), no *baseline*, aos 12 e 24 meses após a cirurgia. Os resultados demonstraram que a deficiência de vitamina C pode contribuir para o agravamento da doença periodontal (116).

Uma dieta carente de nutrientes pode levar à progressão de doenças na cavidade bucal por meio de alterações na homeostase do tecido, redução da resistência ao biofilme microbiano e diminuição da cura do tecido. Repercussões

negativas incluindo a erosão dentária devido ao refluxo gastroesofágico, aumento do risco e gravidade da cárie dentária e doença periodontal foram observados nos indivíduos submetidos à cirurgia no estudo de Centrella *et al.* (2020) (117).

O status de saúde bucal após a CB foi avaliado no estudo de De Moura-Grec *et al.* (2012), em um grupo de 52 pacientes bariátricos, e no estudo de Cardozo *et al.* (2014), no qual foram avaliados 39 participantes e foram observados que, os pacientes submetidos à CB, independentemente da técnica cirúrgica aplicada, apresentavam mudanças na cavidade bucal, incluindo cárie dentária ativa, desgaste dentário, alterações do fluxo salivar e doença periodontal (23, 81).

Os resultados do estudo de Sales-Peres *et al.* (2017) apontaram que, a perda de peso foi associada ao aumento do sangramento gengival, sendo verificado um pico 6 meses após a cirurgia bariátrica. Este fato pode ser explicado por mudanças pós-cirúrgicas no organismo e nos padrões alimentares, visto que, os pacientes com CB apresentam capacidade gástrica reduzida. Como resultado, uma ingestão frequente de alimentos moles em pequenas porções ocorre nesses pacientes, associada a uma maior capacidade de adesão à superfície dentária ao longo do dia (118).

No estudo de Sales-Peres *et al.* (2015), após a quantificação de bactérias periodontopatogências, durante três períodos (pré-operatório, 6 meses e 12 meses), encontraram um aumento da presença de *Porphyromonas gingivalis*, seis meses após a CB, sugerindo uma influência no aumento da gravidade da doença periodontal nesses pacientes. A profundidade média de sondagem e o nível de inserção clínica aumentou significativamente no período pós-operatório de 6 meses nos pacientes, de acordo com o estudo (27). Uma alta frequência de periodontopatógenos e *H. pylori* na cavidade bucal e no estômago de pacientes acometidos pela obesidade foi relatado no estudo de Pataro *et al.* (2016). Depois da CB, alterações microbianas foram observadas tanto estômago quanto na boca, onde foram encontradas *P. gingivalis*, *T. denticola* e *T. forsythia* associadas à periodontite (119).

No recente estudo de Balogh *et al.* (2020) foi demonstrado que as mudanças sistêmicas, após a cirurgia bariátrica, afetam a cavidade bucal e o periodonto, uma vez que a composição do fluido gengival crevicular foi modificado, observado na análise de 6 a 12 meses após a cirurgia, na qual, espécies de *Candida albicans* e espécies não-albicans de candida: *C. dubliniensis*, *C. kefyr* e *C. lusitaniae* apareceram após a CB. Apesar das mudanças da microflora crevicular, a condição periodontal não se modificou após a perda de peso dos pacientes (120).

O impacto da CB foi avaliado no estudo Hazhizume *et al.* (2015) no qual, a saliva de pacientes com obesidade mórbida submetidos à CB foi avaliada. A taxa do fluxo salivar estimulado, pH, a capacidade tampão e os níveis de *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus spp.* e *Candida albicans* foram analisados. Os autores concluíram que os níveis de *Streptococcus mutans* aumentaram após a cirurgia e os níveis de *Candida albicans* apresentaram-se maiores antes e após a CB (121).

A influência da obesidade mórbida e da CB foi avaliada na homeostase antioxidante/oxidante da saliva estimulada e não estimulada no estudo de Knás *et al.* em 2015, os quais concluíram que, a obesidade mórbida reduziu as taxas dos fluxos da saliva estimulada e não estimulada nesses pacientes e que, a cirurgia bariátrica reestabeleceu somente as taxas do fluxo de saliva não estimulada aos valores normais. Distúrbios na homeostase antioxidante/oxidante foram observados na saliva não estimulada e estimulada desses pacientes, antes e após a cirurgia (122).

No atual estudo de Džunková *et al.* (2020) o microbioma salivar em indivíduos com obesidade após a cirurgia bariátrica foi estudado com intuito de fornecer esclarecimentos acerca do mecanismo de interação entre a composição do microbioma salivar e o peso corporal. A análise das amostras coletadas antes e 1 dia após a cirurgia, bem como 3 e 12 meses após a mesma, mostrou que o microbioma salivar mudou em todos os participantes do estudo, mas essas alterações foram heterogêneas. Na maioria dos participantes, as proporções das espécies *Gemella*, *Granulicatella elegans*, *Porphyromonas pasteri*, *Prevotella nanceiensis* e *Streptococcus oralis* diminuíram, enquanto as espécies *Veillonella*, *Megasphaera micronuciformis* e *Prevotella* aumentaram (123).

No estudo de Fejfer *et al.* (2017) o objetivo foi avaliar o efeito da cirurgia bariátrica no dano oxidativo na saliva total não estimulada (STR) e estimulada (STE). A modificação oxidativa dos componentes celulares foi maior na saliva estimulada de pacientes com obesidade grau III e, 6 meses após a cirurgia bariátrica, uma modificação oxidativa diminuída de biomoléculas em saliva não estimulada e estimulada pode ser observada, mas a perda de peso relacionada à cirurgia bariátrica não foi eficaz na recuperação do equilíbrio total (124).

2.4 CROMOGRANINA A

O gene humano da cromogranina A (gene, CHGA; proteína, CgA) codifica uma proteína de 439 aminoácidos, um polipeptídeo ácido de aproximadamente 48–52kDa com uma estrutura em espiral. Inicialmente detectada em grânulos cromafins da medula adrenal, esta proteína conservada evolutivamente é distribuída de forma ubíqua em vesículas secretoras de células endócrinas, neuroendócrinas e neuronais. A CgA é um membro da família granina de proteínas ácidas (contém uma alta porcentagem de aminoácidos ácidos), possui uma estabilidade térmica particular devido à sua natureza hidrofílica elevada, capacidade de se ligar ao cálcio e formar agregados (33).

Localizado no cromossomo 14q32.12 e se estendendo por 12192 bp, o gene de CgA humano é organizado em oito éxons e sete íntrons, possuindo estruturalmente de 8 a 10 sítios dibásicos (99), conforme figura 4. A cromogranina A (CgA em humanos, Chga em camundongos) dá origem a vários peptídeos de importância biológica, incluindo o hormônio disglucêmico pancreastatina (CgA250-301), o vasodilatador vasostatina (CgA1-76) e o peptídeo anti-inflamatório catestatina (CST; CgA352–372). Há ampla evidências de estudos *in vitro* de efeitos e alvos distintos para três derivados de peptídeos de CgA, vasostatina-I, pancreastatina (PST) e catestatina (CST) (125, 126).

As regulações endócrinas foram indicadas por estudos *in vivo*, os quais demonstraram que, a maioria dos efeitos se encaixaram em padrões diretos ou modulações indiretas e inibitórias das funções principais, onde peptídeos CgA agiram na regulação de cálcio e metabolismo da glicose, nas funções cardiovasculares, na motilidade gastrointestinal e nocicepção, reparação de tecidos, respostas inflamatórias e como peptídeos de defesa do hospedeiro na primeira fase das invasões microbianas (38, 126-128), conforme descrito na tabela 2.

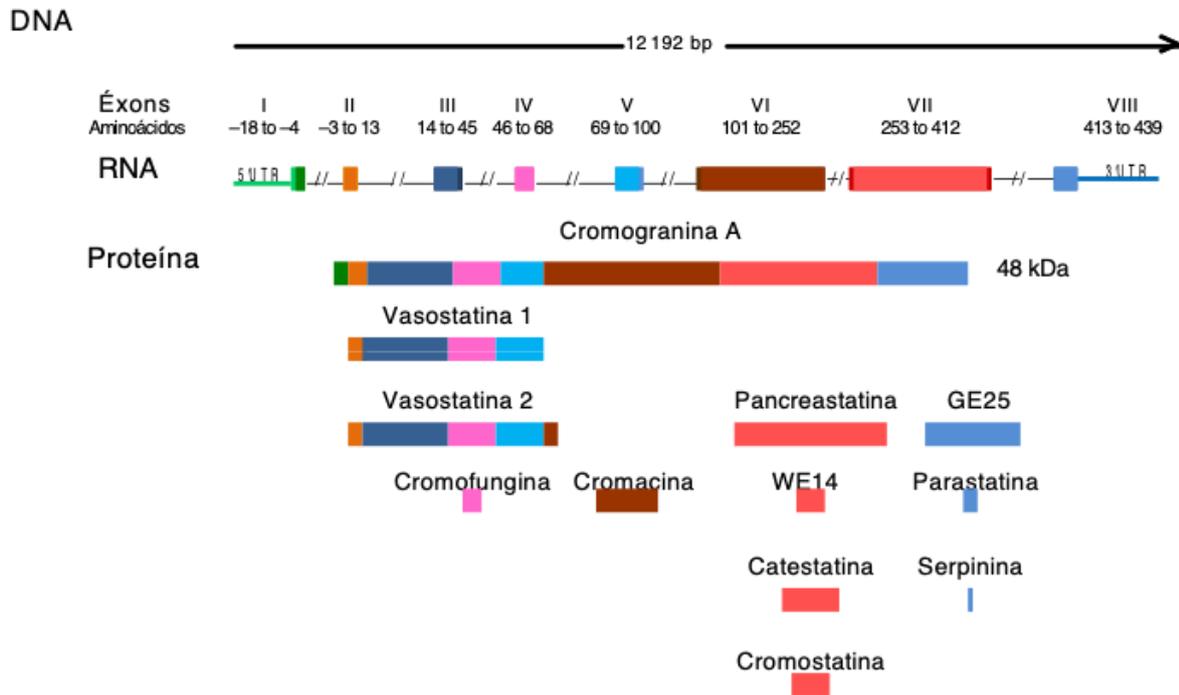


Figura 4. Esquema de regiões exônicas de CgA e peptídeos derivados. O gene da CgA humana é organizado em oito éxons e sete ítrons. A transcrição derivada é traduzida na proteína de CgA que possui um peso molecular de 48–52 kDa. As clivagens proteolíticas de sequências específicas de CgA pelo pró-hormônio convertase geram vários peptídeos bioativos. Os numerais romanos indicam as sequências de éxons do RNAm, enquanto os algarismos arábicos identificam os aminoácidos na proteína madura.

Fonte: D'amico *et al.* (2014). Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides. Traduzido pela autora.

Tabela 2 – Funções dos diferentes fragmentos de cromogranina A (CgA).

CgA	Espécie de que foi isolado	Nome do fragmento	Função do fragmento	Relação com metabolismo de lipídeos e carboidratos			
				DMT1	DMT2	Conexão indireta	Obesidade
CgA ₁₋₇₆	Humana	Vasostatina 1	Efeito anti-inflamatório (38) Efeitos antimicrobianos (129)				
CgA ₁₋₁₁₅	Humana	Vasostatina 2	Efeitos cardioprotetores e antiadrenérgicos (130); Inibição da permeabilidade vascular (131)				
CgA ₄₇₋₆₆	— ¹	Cromofungina	Potente efeito antimicrobiano por meio da ativação do neutrófilos polimorfonucleares (132)				
CgA ₁₇₃₋₁₉₄	Bovina	Cromacina	Inibição de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas (133)				
CgA ₃₄₄₋₃₅₈	Humana Bovina	Cateslitina	Atividade antibacteriana: resistência contra <i>Staphylococcus aureus</i> , permeabilidade da parede celular de <i>Escherichia coli</i> (134)				
CgA ₃₅₂₋₃₇₂	Humana Murino Bovina	Catestatina	Efeito na redução da obesidade (126) Associada aos níveis de lipídeos e à síndrome metabólica (135) Um novo componente da imunidade inata (128) Melhoria da sensibilidade à insulina em camundongos knockout para catestatina (136) Atividade antioxidante (137) Diminuição da concentração plasmática na hipertensão genética (130) Atividade antimicrobiana contra bactérias, fungos e leveduras (40)		x		x x

Tabela 2 (cont.) – Funções dos diferentes fragmentos de cromogranina A (CgA).

CgA	Espécie de que foi isolado	Nome do fragmento	Função do fragmento	Relação com metabolismo de lipídeos e carboidratos			
				DMT1	DMT2	Conexão indireta	Obesidade
CgA ₃₅₂₋₃₇₂	Humana Murino Bovina	Catestatina	Indução de angiogênese (138) Inibição efetiva da liberação de catecolaminas (130)				
CgA ₂₅₀₋₃₀₁	Humana Murino Porcino	Pancreastatina	Inibição da secreção de insulina estimulada e não estimulada por glicose; Redução da captação hepática de glicose (139) Diminuição da síntese de lipídios e secreção de leptina nos adipócitos (140) Níveis séricos mais elevados em pacientes com DMT2; acometidos pela obesidade; com hipertensão; intolerantes à glicose (141)		x		x
CgA ₃₂₄₋₃₃₇	Humana Murino	WE-14	Diabetogênicas T CD4 células autoimunes (142)	x		x	
CgA ₁₀₋₁₉	Humana	—	Diabetogênicas T CD8 ⁺ células autoimunes (143)	x			
CgA ₄₃₋₅₂	Murino	—					
CgA ₄₁₇₋₄₄₂	Murino	Serpinina	Um novo modulador cardíaco do tipo β -adrenérgico (144)				
CgA ₃₅₇₋₄₂₈	Porcino	Parastatina	<i>In vitro</i> , inibe a secreção da paratireoide (145)				
CgA ₃₅₇₋₃₉₁	Bovino	GE-25	Nenhum efeito biológico conhecido até agora (131)				

¹ Peptídeos sintéticos

Adaptado de: Herold *et al.* (2018). Chromogranin-A and its role in the pathogenesis of diabetes mellitus.

A CgA humana é precursora de vários peptídeos funcionais com diferentes atividades. Eles são recuperados em vários fluidos biológicos envolvidos nos mecanismos de defesa (soro humano, secreções de neutrófilos e saliva). Esses novos peptídeos antimicrobianos demonstraram um papel na imunidade inata (146, 147). Lugardon *et al.* (2000) descobriram que o fragmento N-terminal 1-76 derivado de CgA na sequência bovina, denominado vasostatina-I, mostrou apresentar atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas, filamentosas, fungos e células de levedura em concentrações micromolares (129).

Quando polimorfonucleares (PMNs) se acumulam em locais de inflamação e são estimulados por lipopolissacarídeo (LPS), essas células podem fornecer peptídeos de CgA para modulações parácrinas (em células próximas) de alvos específicos de tecidos relevantes (128, 148). Peptídeos antimicrobianos (PAMs) são componentes importantes da imunidade inata para humanos e várias outras formas de vida. A característica mais significativa dos PAMs é sua atividade antimicrobiana de amplo espectro contra bactérias, vírus e fungos, incluindo os multirresistentes (149, 150).

A CgA é uma das poucas moléculas de proteína que pode ser processada em reguladores negativos e positivos, como pancreastatina (PST) e catestatina (CST), para ajuste fino e manutenção da homeostase metabólica (125). De acordo com estudo de Bandyopadhyay *et al.* (2012) foi demonstrado que, camundongos sem a proteína CgA eram obesos, provavelmente por causa da resistência às catecolaminas e à leptina. Os resultados do estudo apontaram que a catestatina (CST) reduziu a adiposidade, um efeito provavelmente mediado pela restauração da sensibilidade à leptina e modulação da sinalização adrenérgica. Com isso concluiu-se que a CST promoveu a lipólise e estimulou a oxidação dos ácidos graxos, propondo que esta poderia ser um candidato a agente anti-obesogênico (126).

Estudos demonstraram que, na via contrária, em humanos, o PST além de atuar no metabolismo da glicose, modula o metabolismo dos lipídeos, aumentando o efluxo de ácidos graxos livres na circulação. No estudo de Gayen *et al.* (2009) camundongos suplementados com PST, a homeostase da glicose foi perturbada, causando resistência à insulina (139).

A detecção da expressão da CgA na glândula submandibular humana (GSH) foi descrita por Saruta *et al.* (2005). A fim de esclarecer os padrões de expressão a GSH foi investigada por vários métodos. O RNAm e a proteína de CgA foram

localizados principalmente em dois tipos de células em GSH, em células serosas e ductais. As células serosas exibiram níveis de expressão mais elevados do que as células ductais (151).

No estudo de Kogawa *et al.* (2015) foi avaliado o efeito do status de controle glicêmico em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) em indicadores clínicos de saúde bucal e posterior comparação com as concentrações de cromogranina plasmática e salivar entre indivíduos não diabéticos e pacientes com DMT2, explorando suas associações. Neste estudo transversal, 32 pacientes com DMT2 controlada, 31 com DM2 mal controlada e 37 indivíduos não diabéticos foram submetidos à um exame clínico e periodontal. Concentrações de CgA foram determinadas na saliva e no plasma com ELISA. Os resultados demonstraram que locais com perda de inserção clínica de 4 e 5–6 mm foram significativamente maiores em ambos os grupos diabéticos em comparação com o grupo controle. Níveis mais elevados de CgA plasmático e salivar foram encontrados nos grupos de DM2 mal controlada. Em ambos os grupos diabéticos, profundidades de sondagem de 5–6 mm e nível de inserção clínica (NIC) de 5–6 mm foram associadas a uma maior concentração de CgA salivar (36).

A relação entre periodontite e a concentração de CgA foi pesquisada em idosos no estudo de Hironaka *et al.* (2008). A saliva estimulada foi coletada desses pacientes, os níveis de CgA foram determinados, bem como os índices periodontais analisados. Os pacientes foram divididos em dois grupos baseados nas condições periodontais, os quais os resultados demonstraram que, níveis elevados de CgA foram associados à dentes com piores índices periodontais (34).

No estudo de Haririan *et al.* (2012) a concentração de CgA e α -amilase foram determinados na saliva e no soro de pacientes com periodontite crônica e saudáveis. Parâmetros clínicos da doença periodontal foram avaliados e, suas possíveis correlações com os biomarcadores e com o estresse foram avaliadas. Os resultados sugeriram uma associação entre os níveis mais elevados de CgA e pacientes com periodontite (35).

Para avaliar o efeito de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) nas funções salivares de acordo com o controle glicêmico e subsequente comparação à concentração de cromogranina A com seu perfil genético Kogawa *et al.* (2015) avaliaram 36 pacientes com DMT2 controlada, 36 com DMT2 não controlada e 38 indivíduos controles os quais foram submetidos à medição da taxa do fluxo salivar não estimulado, estimulado

e da mucosa labial superior. As concentrações de CgA foram determinados na saliva e plasma com ELISA, os quais, demonstraram que pacientes com DM2 apresentaram menores taxas de fluxo salivar labial superior independentemente do controle glicêmico. O estudo apontou uma associação entre níveis plasmáticos e salivares de CgA em pacientes com DM2. Além disso, os resultados sugeriram que polimorfismos CgA poderiam estar associados com a hipofunção da glândula salivar (152).

No estudo de Mizuhashi *et al.* (2015) as substâncias antimicrobianas lactoferrina e os níveis de cromogranina A na saliva de idosos com secura oral foram avaliados. Os resultados do estudo indicaram que os níveis de lactoferrina e cromogranina A foram menores naqueles com secura oral e que, uma redução na secreção dessas substâncias poderia estar associada à xerostomia (153).

No estudo de Shigeyama *et al.* (2008) em pacientes com xerostomia e hipossalivação, em comparação com controles pareados por idade, os resultados apontaram para um aumento dos níveis da CgA e cortisol em pacientes com hipossalivação (37).

Os dados apresentados sugerem uma abrangente perspectiva dos potenciais e possíveis mecanismos de ações da CgA e dos seus peptídeos derivados, *in vitro* e *in vivo*, nos estados saúde e alterações sistêmicas. A sua correlação aos fatores discutidos na totalidade desta revisão de literatura são um dos objetivos do presente estudo, que serão apresentados a seguir.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar e comparar os parâmetros clínicos salivares, as condições periodontais e os níveis salivares de cromogranina A entre adultos senescentes submetidos à cirurgia bariátrica e indivíduos senescentes saudáveis.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Testar as seguintes hipóteses nulas:

- As taxas salivares de pacientes submetidos à CB são semelhantes às taxas de indivíduos não submetidos à cirurgia.
- Os parâmetros clínicos periodontais de pacientes submetidos à CB são semelhantes aos parâmetros clínicos periodontais de pacientes não submetidos à cirurgia.
- A concentração de CgA salivar de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (CB) é semelhante à concentração de CgA de indivíduos não submetidos à cirurgia.
- A concentração proteica de CgA não está associada à condição periodontal em indivíduos submetidos à CB e indivíduos saudáveis.
- A concentração proteica de CgA não está associada aos fluxos salivares em indivíduos submetidos à CB e indivíduos saudáveis.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde – FEPECS com o número da CAAE nº 58697816.0.0000.5553 e nº de aprovação 1.910.166 (Anexo A).

A pesquisa foi conduzida cumprindo em total conformidade os preceitos éticos conforme a Resolução nº196/96 do Conselho Nacional de Saúde e de acordo com os princípios estabelecidos pela Declaração de Helsinki. Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE foram obtidos, após os objetivos e a metodologia do estudo terem sido explicados para cada participante (Apêndice A).

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi composta por pacientes acima de 50 anos, de ambos os gêneros, que foram submetidos à cirurgia bariátrica (CB) há pelo menos um (01) ano, junto a Instituição Hospital Regional da Asa Norte - HRAN e que voluntariamente se prontificaram a participar da pesquisa. O grupo controle foi composto por pacientes voluntários não acometidos pela obesidade que procuraram tratamento odontológico nas clínicas da UCB.

4.2.1 Critérios de inclusão:

- Grupo dos bariátricos:
 - Indivíduos de idade igual ou superior a cinquenta (50) anos, tanto do gênero masculino quanto do gênero feminino, que realizaram cirurgia bariátrica (CB) há pelo menos um (01) ano, junto à instituição participante do presente estudo – o Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) e, que aceitaram a participar livremente da presente pesquisa.
 - Ter concordado e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

- Grupo controle:
 - Indivíduos voluntários e que não foram submetidos a cirurgia bariátrica, sem prescrição medicamentosa de antibióticos (pelo menos 3 meses antes dos exames), anti-inflamatórios, vitaminas e analgésicos (ingeridos dentro de 24 horas precedentes as coletas) e que concordaram em assinar o termo de consentimento informado.

4.2.2 Critérios de exclusão:

- Indivíduos com a faixa etária inferior a cinquenta (50) anos;
- Pacientes que foram submetidas à CB num período inferior a um (01) ano e/ou que não tenham realizado a cirurgia junto ao HRAN (para o grupo bariátricos);
- Pacientes transplantados e/ou epiléticos; com demência mental; em uso de dispositivos eletrônicos como: marca-passo, bomba de insulina e dreno cerebral, com dificuldade de coordenação motora; presença de lesões bucais e faciais com suspeita de malignidade; pacientes sob o uso de drogas fotossensibilizantes; presença de condições sistêmicas que possam influenciar a fisiologia da glândula salivar tais como: hipotireoidismo, história de radioterapia de cabeça e pescoço; tratamento de quimioterapia que antecedam três (03) meses.
- Não ter concordado e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.3 COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA

Inicialmente foi realizada uma amostragem não probabilística por conveniência, no qual, 100 indivíduos foram considerados elegíveis para o estudo (54 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e 46 indivíduos saudáveis não acometidos pela obesidade). Porém, um total de (n=17) indivíduos foram excluídos do estudo, no grupo dos pacientes submetidos à cirurgia, sendo 8 excluídos pela não finalização da coleta de todos os dados, devido a impossibilidade de atendimento em decorrência do isolamento social da atual pandemia de SARS-CoV-2, tempo inferior há um ano de cirurgia (n=5), diagnóstico confirmado de câncer no momento dos exames (n=1), ausências dentárias totais (n=3).

Ao final, um total de 21 indivíduos foram excluídos, durante o pareamento por idade e sexo, a fim de obter grupos homogêneos para a realização da análise estatística. Por conseguinte, a amostra final foi composta por um total de 62 indivíduos, divididos em dois grupos: 31 pacientes submetidos à CB e 31 indivíduos controles.

4.4 DELINEAMENTO ESTATÍSTICO INICIAL

4.4.1 Definição das perguntas da pesquisa

Pergunta 1:

As taxas salivares de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (CB) para tratamento da obesidade são diferentes das taxas salivares de pacientes não submetidos à cirurgia?

h0: As taxas salivares de pacientes submetidos à CB são semelhantes às taxas de pacientes não submetidos à cirurgia.

h1: As taxas salivares de pacientes submetidos à CB são menores que as taxas de pacientes não submetidos à cirurgia.

Pergunta 2:

Os parâmetros clínicos periodontais de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (CB) para tratamento da obesidade são diferentes dos parâmetros clínicos periodontais de pacientes não submetidos à cirurgia?

h0: Os parâmetros clínicos periodontais de pacientes submetidos à CB são semelhantes aos parâmetros clínicos periodontais de pacientes não submetidos à cirurgia.

h1: Os parâmetros clínicos periodontais de pacientes submetidos à CB são piores que os parâmetros clínicos periodontais de pacientes não submetidos à cirurgia.

Pergunta 3:

A concentração de CgA de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (CB) para tratamento da obesidade é diferente da concentração de CgA de pacientes não submetidos à cirurgia?

h0: A concentração de CgA de pacientes submetidos à CB é semelhante a concentração de CgA de pacientes não submetidos à cirurgia.

h1: A concentração de CgA de pacientes submetidos à CB é maior que a concentração de CgA de pacientes não submetidos à cirurgia.

4.4.2 Cálculo amostral

Estimou-se que, para uma amostra com 28 pacientes em cada grupo, o estudo teria um poder de 80% para detectar uma diferença clinicamente significativa entre os grupos no valor médio da CgA, assumindo uma diferença máxima nos valores médios entre os grupos de 0,34 pmol/mL, com um desvio padrão intragrupo igual a 0,25 pmol/mL (com base em dados preliminares), ao nível de significância $p < 0,05$ (Software G*Power, versão 3.1.9.7., Heinrich-Heine University).

4.4.3 Tipos de variáveis

- Variável dependente: o desfecho (dados mensurados) – concentração salivar de CgA, valores das taxas salivares e dos índices periodontais. Dados expressos por uma mensuração fracionada, sendo variáveis numéricas contínuas.

- Variável independente: a intervenção (variável de grupamento) – pacientes submetidos à CB e pacientes não submetidos à cirurgia (grupo controle).

4.5 DELINEAMENTO DO ESTUDO

4.5.1 Métodos

Todos os exames foram conduzidos na Clínica Odontológica da UCB (Brasília, DF, Campus I – Taguatinga). Aplicou-se questionário de saúde geral e, para os exames bucais (Apêndice B). Trata-se de um estudo transversal composto pelas seguintes etapas:

- A. Treinamento e calibração dos examinadores;
- B. Aplicação de questionário de saúde geral e bucal;
- C. Exame clínico avaliando os seguintes parâmetros: índice de placa visível (IPV); avaliação do fluxo salivar (fluxo salivar da mucosa labial superior (SLS), fluxo salivar total em repouso (STR), fluxo salivar total estimulado (STE) e avaliação da capacidade tampão da saliva. Sondagem periodontal (SP) e índice de sangramento à sondagem (ISS).
- D. Análise proteômica da concentração salivar de CgA.

4.5.2 Questionário de saúde geral e bucal

Inicialmente, cada indivíduo respondeu a um questionário detalhado para coleta de dados sócio demográficos, avaliação da saúde geral, tempo e tipo de cirurgia bariátrica, antecedentes familiares, estilo de vida, tabagismo, etilismo, tipo e quantidade de medicações utilizadas e questões relacionadas à secura da boca, dos olhos e da pele (Apêndice B). Previamente às análises odontológicas, testes de glicemia capilar foram realizados para prevenir intercorrências como hipoglicemia ou cetoacidose.

4.5.3 Análises salivares

Para minimizar os efeitos dos ritmos circadianos, todas as coletas salivares foram realizadas no período matutino (das 8:00 às 11:00 horas) (154). Os pacientes foram instruídos a previamente às coletas, não comer, não ingerir líquidos, não fumar e a higienizar a cavidade bucal sem o auxílio de soluções antissépticas, ao menos duas horas antes dos exames, para que qualquer tipo de contaminação das amostras de saliva pudesse ser evitado (155).

Para os valores do fluxo salivar total em repouso (STR) e fluxo salivar total estimulado (STE), considerou-se a densidade da saliva = 1g/ml (156). Um coletor universal descartável, estéril foi previamente pesado, sendo que, a diferença do peso do frasco, antes e após a coleta, dividido pelo período de tempo na qual se coletou a

saliva (5min), forneceu os valores para o fluxo salivar total em repouso (STR) e fluxo salivar total estimulado (STE) (157).

Devido à pequena quantidade de fluxo salivar não estimulado das glândulas salivares da mucosa labial superior (SLS), a taxa foi expressa em microlitros por centímetro quadrado por minuto ($\mu\text{L}/\text{cm}^2/\text{min}$) (86). Para tal, foi utilizada uma tira absorvente oftálmica - fita de Schirmer (Ophthalmos Indústria, São Paulo, SP, Brasil). Para todas as análises dos fluxos utilizou-se uma balança analítica de precisão (Mark 250A, Marca Bel Engineering, Itália).

4.5.3.1 Técnica de coleta do fluxo salivar da mucosa labial superior (SLS)

Para a coleta do SLS, uma fita de Schirmer estéril (Ophthalmos Indústria, São Paulo, SP, Brasil) inicialmente foi pesada em balança analítica digital (figuras 5, 6, 7 e 8). Roletes de algodão estéreis foram posicionados bilateralmente, na altura dos segundos molares superiores, em região de abertura dos ductos de Stenon das glândulas parótidas, com o intuito de evitar o contato da tira com a saliva produzida em outras regiões da cavidade bucal (figura 9A e B).

Os pacientes foram instruídos a remover sua prótese total ou prótese parcial removível superior durante o exame. A região de mucosa labial superior e o rebordo gengival da região dos dentes caninos superiores direito até o esquerdo foi cuidadosamente seca com jatos de ar comprimido. Subsequentemente, a tira de Schirmer foi posicionada, horizontalmente, sob o rebordo alveolar e paralelamente às coroas dentárias dos dentes superiores (figura 10). O lábio superior foi reposicionado cobrindo a fita (figura 11), por 1 minuto. O participante foi orientado a manter a boca entreaberta e a respirar pelo nariz. Depois de decorrido o tempo, a tira foi delicadamente removida e imediatamente pesada para evitar perda de peso da mesma pela evaporação.

O valor da taxa do fluxo SLS foi calculado subtraindo o peso final da tira pelo valor inicial (figura 12). Tomando como referência que, a área total da tira de Schirmer é de 3cm^2 , o valor da taxa de secreção encontrado foi dividido por três (3) para que fosse obtida a unidade de medida correspondente à $\mu\text{L}/\text{cm}^2/\text{min}$. Este critério foi utilizado para classificar a atividade funcional glandular (86), conforme tabela 3.

Tabela 3 — Classificação da atividade funcional glandular do SLS.

Diagnóstico	Taxa do fluxo ($\mu\text{L}/\text{cm}^2/\text{min}$)
Hipossialia	2,4 a 3,9 $\mu\text{L}/\text{cm}^2/\text{min}$
Hipossialia parcial	>3,9 a <7,6 $\mu\text{L}/\text{cm}^2/\text{min}$
Normossialia	7,6 a 10,5 $\mu\text{L}/\text{cm}^2/\text{min}$

Fonte: Falcão *et al.* (2014).



Figura 5. Fita de Schirmer estéril.
(Ophthalmos Indústria, São Paulo, SP, Brasil).



Figura 6. Fita de Schirmer em copo descartável para ser pesada em balança analítica digital.



Figura 7. Fita de Schirmer pesada em balança analítica digital previamente à coleta do SLS.



Figura 8. Após a pesagem da fita de Schirmer, tarou-se a balança analítica digital.



Figura 9A e B. Roletes de algodão posicionados bilateralmente, na altura dos segundos molares superiores, em região de abertura dos ductos de Stenon.



Figura 10. Fita de Schirmer posicionada, horizontalmente, sob o rebordo alveolar e paralelamente às coroas dentárias dos dentes superiores.



Figura 11. O lábio superior reposicionado cobrindo a fita de Schirmer, por 1 minuto.



Figura 12. Pesagem final da fita de Schirmer, após tara de balança analítica digital, depois de posicionada sobre o rebordo por 1 minuto.

4.5.3.2 Técnica de coleta do fluxo salivar total em repouso (STR)

Inicialmente, o paciente foi orientado a não conversar durante o exame e nem deglutir a saliva a ser coletada. Para o exame, o indivíduo permaneceu sentado, com os olhos abertos, inclinando o pescoço levemente para baixo de forma a favorecer o escoamento de forma passiva da saliva (figura 13).

Em um coletor universal descartável, esterilizado e previamente pesado (figura 14) a saliva foi depositada por 5 minutos. O coletor foi pesado novamente após o tempo estipulado e, foi subtraído o valor do peso inicial do coletor do seu peso final (figura 15, 16 e 17). O valor resultante foi então dividido pelo tempo da coleta,

estabelecendo-se o padrão de secreção do paciente, de acordo com o volume salivar secretado por minuto (mL/min) (158), conforme tabela 4.

Tabela 4 — Classificação da atividade funcional glandular do STR.

Diagnóstico	Taxa do fluxo (mL/min)
Hipossialia	< 0,1 mL/min
Hipossialia parcial	≥ 0,1 mL/min e < 0,3mL/min
Normossialia	0,3 a 0,6mL/min

Fonte: Navazesh *et al.* (2008).



Figura 13. Paciente em posição confortável com cabeça inclinada para frente de forma a favorecer o escoamento de forma passiva da saliva



Figura 14. Coletor universal descartável estéril.



Figura 15. Coletor universal descartável previamente pesado antes da coleta salivar do STR.

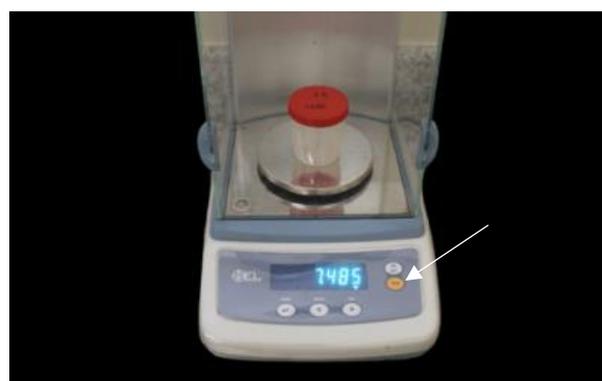


Figura 16. Após a pesagem do coletor descartável, tarou-se a balança analítica digital.



Figura 17. Pesagem final do coletor descartável após os 5 minutos de coleta do fluxo STR.

4.5.3.3 Técnica de coleta do fluxo salivar total estimulado (STE)

A princípio, os pacientes que possuíam prótese total ou parcial removível foram instruídos a mantê-las em posição na boca, durante o tempo da coleta. A taxa de STE foi obtida por meio de estímulo mecânico, na qual, um pedaço de silicone de 1 cm de comprimento estéril, preso por um fio dental para prevenir a deglutição do mesmo, foi mastigado durante 5 minutos e, a saliva que foi sendo produzida, foi depositada no coletor (figura 18).

Durante o período da coleta, foi recomendado ao paciente que não engolissem a saliva que fosse sendo formada e que a depositasse no coletor universal esterilizado sempre que desejasse (figura 19). O volume produzido no período foi dividido pelo tempo da coleta para que se fosse estabelecido o padrão de secreção do paciente de acordo com o volume salivar secretado por minuto (mL/min) (158), conforme figura 20, 21 e 22.

Tabela 5 — Classificação da atividade funcional glandular do STE.

Diagnóstico	Taxa do fluxo (mL/min)
Hipossialia	< 0,7 mL/min
Hipossialia parcial	≥ 0,7 mL/min e < 1,0 mL/min
Normossialia	≥ 1,0 mL/min

Fonte: Navazesh *et al.* (2008).

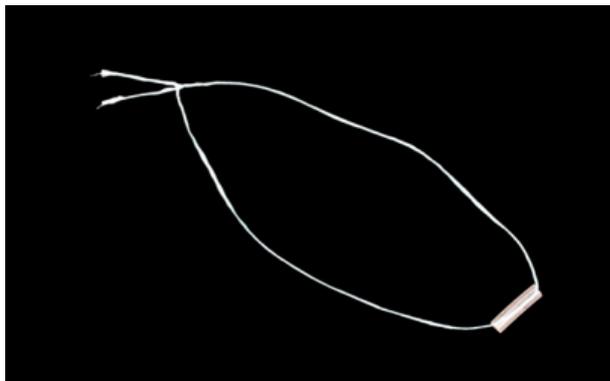


Figura 18. Dispositivo de látex para estímulo mecânico para a coleta salivar do STE.



Figura 19. Após estímulo mecânico a saliva foi sendo depositada no coletor descartável sempre que necessário.

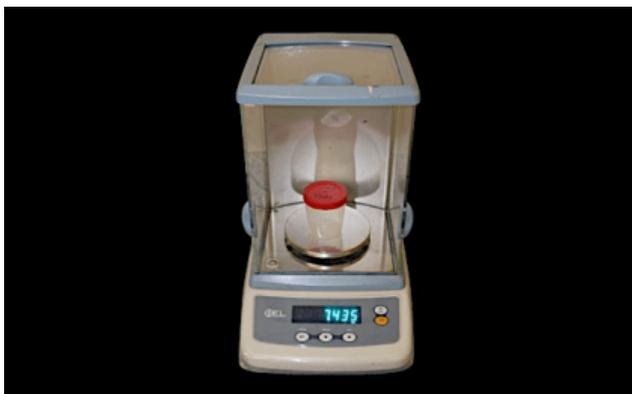


Figura 20. Coletor universal descartável previamente pesado antes da coleta salivar do STE.



Figura 21. Após a pesagem do coletor descartável, tarou-se a balança analítica digital.

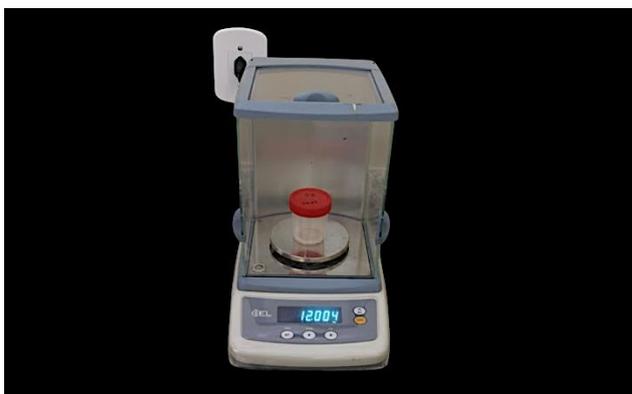


Figura 22. Pesagem final do coletor descartável após os 5 minutos de coleta do fluxo STE.

4.5.3.4 Avaliação da capacidade tampão da saliva

A capacidade tampão foi avaliada após a adição de 3ml de ácido clorídrico 0,005M em 1 ml de saliva não estimulada. Após 2 minutos, o pH foi verificado, por meio de fita indicadora com diferentes escalas, pelo método colorimétrico. (pH test strips, pH 0-14 Universal indicator, MACHEREY-NAGEL, Düren, Germany), conforme figura 23. Os valores de pH inferiores a 4,5 foram considerados de baixa capacidade tampão (159).



Figura 23. Tira de pH de 0-14 colorimétrica MACHEREY-NAGEL, Düren, Germany.

4.5.4 Exames clínicos periodontais

4.5.4.1 Concordância inter e intraexaminadores

Para a avaliação da repetibilidade inter e intraexaminador dos exames periodontais, uma concordância verificada por meio dos testes de coeficiente de correlação e pelo índice Kappa ponderado foi realizado conforme descrito em estudo anterior de Kogawa (2015) (112). Desta forma, dois dentistas E.M.G e I.A.A., previamente treinados e calibrados, avaliaram a condição periodontal. A profundidade de sondagem (PS), o índice de sangramento à sondagem (ISS), o nível de inserção clínica (NIC) e a recessão gengival de dentes foram mensurados com sonda periodontal milimetrada North Carolina (PC PUNC-156 probe, Hu-Friedy, Chicago, IL, EUA) e implantes com sonda Milimetrada Colorvue (PH6 Hu-Friedy, Chicago, IL, EUA) (figura 24).



Figura 24. Sonda periodontal milimetrada North Carolina e sonda milimetrada Colorvue.

4.5.4.2 Índice de placa visível (IPV)

Para evitar uma possível remoção do biofilme durante as coletas salivares, o índice de placa visível (IPV) foi o primeiro exame a ser realizado, precavendo-se de um resultado falso negativo. O IPV, descrito por Ainamo e Bay (160) foi adotado, no qual a análise de todas as superfícies lisas dos dentes (mesial, vestibular, distal e lingual) foi feita de modo a reconhecer a placa bacteriana, após leve secagem com jatos de ar e sem o auxílio de substâncias evidenciadoras.

Desta forma, foi considerado apenas a ausência ou presença de biofilme visível à secagem. O IPV foi determinado em porcentagem, no qual, o número de superfícies com placa foi multiplicado por 100 e dividido pelo número de superfícies examinadas.

4.5.4.3 Sondagem periodontal (SP)

A profundidade de sondagem foi definida como sendo a distância da margem gengival à porção mais apical sondável da bolsa/sulco. Os dentes presentes e implantes foram sondados em seis sítios (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, lingual, disto-lingual) (73).

A profundidade de sondagem foi combinada à recessão gengival para calcular o nível de inserção clínica (NIC) por sítio. Os dados obtidos foram anotados no

periograma do paciente. PS e NIC foram categorizadas em ≤ 3 mm, 4 mm, 5 a 6mm e ≥ 7 mm. A periodontite grave foi definida como NIC ≥ 5 mm (77).

4.5.4.4 Índice de sangramento à sondagem (ISS)

O índice de sangramento à sondagem (ISS) foi analisado quanto à presença ou ausência de sangramento. Este foi avaliado como a proporção de locais de sangramento (avaliação dicotômica sim/não) quando estimulado por uma sonda periodontal padronizada (dimensões e forma), em seis sítios (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, lingual, disto-lingual) em todos os dentes presentes e implantes (77).

Para um periodonto intacto e um periodonto reduzido e estável, a saúde gengival é definida como $<10\%$ locais de sangramento (161) e com profundidade de sondagem profundidades ≤ 3 mm (77).

4.5.5. Cromogranina A (CgA)

4.5.5.1 Preparo das amostras para análise proteômica salivar de CgA

As amostras da saliva estimulada, após sua coleta, foram acondicionadas em tubos de polipropileno de fundo cônico do tipo Falcon de 15mL (BD Biosciences, San Jose, CA, EUA) e, imediatamente colocadas em geladeira e posteriormente transportadas no interior de caixa de isopor, com gelo, até seu processamento em laboratório (Núcleo de Inovação e Laboratório de Bioensaios, UCB - Brasília, DF, Campus I – Taguatinga), onde foram centrifugadas (Centurion Scientific K3 series, Centurion Scientific Ltd., United Kingdom) a 5.000 rpm, por 5 min, a 4°C (Figura 25) (162, 163).

A centrífuga funciona de maneira mais eficiente quando o desequilíbrio do rotor é minimizado, evitando que a vibração indevida perturbe as zonas de separação da substância que está sendo centrifugada, desta forma, a instabilidade das amostras, devido ao carregamento desigual dos tubos Falcon, foi minimizado tanto quanto possível (162), conforme figura 26.

Os tubos de amostras foram preenchidos da forma mais uniforme possível. Tubos Falcon de 15mL, contendo a mesma substância, foram colocados frente a frente. O rotor foi carregado simetricamente, sendo melhor conseguido o equilíbrio usando todos os furos. Quando apenas parcialmente carregado, garantiu-se que, os furos opostos sempre recebessem tubos do mesmo peso. Após parada da centrífuga pelo tempo estipulado, o sobrenadante da saliva foi imediatamente coletado e aliquotado em microtubo tipo Eppendorf de 1,5 mL e congelado em freezer a -80°C até sua análise (155), conforme figura 27 e 28.



Figura 25. Centrífuga Centurion Scientific. K3 series, Centurion Scientific Ltd., United Kingdom

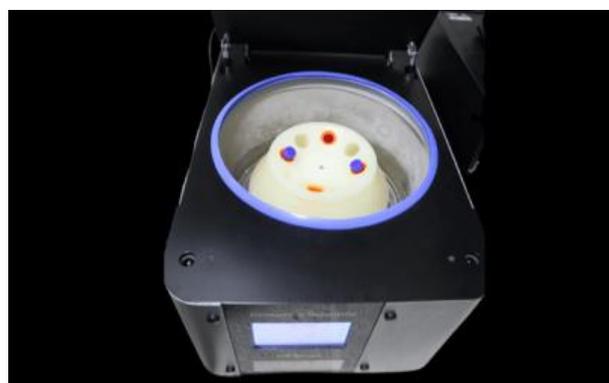


Figura 26. Carregamento simétrico dos tubos Falcon no rotor da centrífuga.



Figura 27. Freezer -80°C .



Figura 28. Congelamento das amostras em microtubo tipo Eppendorf de 1,5 mL em freezer a -80°C até sua análise

4.5.5.2 Teste ELISA competitivo de CgA

O kit imunoenzimático YK070 Human Chromogranin A EIA (YANAIHARA INSTITUTE INC., Japan), figura 30, com um limite de sensibilidade inferior de 0,01pmol/mL foi utilizado para determinação da CgA salivar na amostra, na qual, é baseado no ensaio imunoenzimático competitivo por meio da combinação de anticorpo altamente específico para o sistema de afinidade do N α -biotinyglycylglycyl CgA humana (344-374) e da avidina biotina (vitamina B7 do complexo B). É caracterizado pela quantificação sensível e de alta especificidade. O padrão de CgA é um produto sintético altamente purificado (pureza acima de 98%) e, o conteúdo indicado é o peso absoluto do padrão.

A sequência de aminoácidos humanos de CgA (344-374) é expressa por: E-E-E-E-D-N-R-D-S-S-M-K-L-S-F-R-A-R-A-Y-G-F-R-G-P-G-P-Q-L-R-R (164).

O kit utilizado é composto de 11 itens os quais foram descritos de acordo com seus componentes e reagentes (quadro 1). O preparo dos reagentes se deu conforme descrito na figura 29.

Quadro 1 — Composição do kit imunoenzimático YK070 e seus reagentes.

Componentes	Forma	Quantidade	Ingrediente principal
① Placa revestida de anticorpo	Placa	96 poços	Anticorpo anti-IgG de coelho em cabra
② Padrão de CgA	Liofilizado	100pmol x 1	CgA humana sintética (344-374)
③ Antígeno marcado	Liofilizado	30ng x 1	CgA humana biotilada (344-374)
④ Anticorpo específico	Liofilizado	1	Anticorpo Coelho anti-humano CgA (344-374)
⑤ Solução SA-HRP	Líquido	12mL x 1	HRP rotulado de estreptavidina
⑥ Substrato de tampão	Líquido	25mL x 1	0,1M tampão fosfato-citrato contendo 0,015% H ₂ O ₂
⑦ Tablete ODP	Comprimido	2 comprimidos	Di-hidrocloreto de o-fenilendiamina
⑧ Solução de parada	Líquido	12mL x 1	2N H ₂ SO ₄
⑨ Solução tampão	Líquido	12 mL x 1	50 mM solução tampão de fosfato contendo 2,5% BSA, 0,125M de EDTA e 0,75M NaCl
⑩ Solução de lavagem	Líquido	50mL x 1	18% NaCl e 1% tween20
⑪ Folha adesiva	Folha	3	-

Fonte: Manual do kit YK070 Human Chromogranin A EIA (2021).

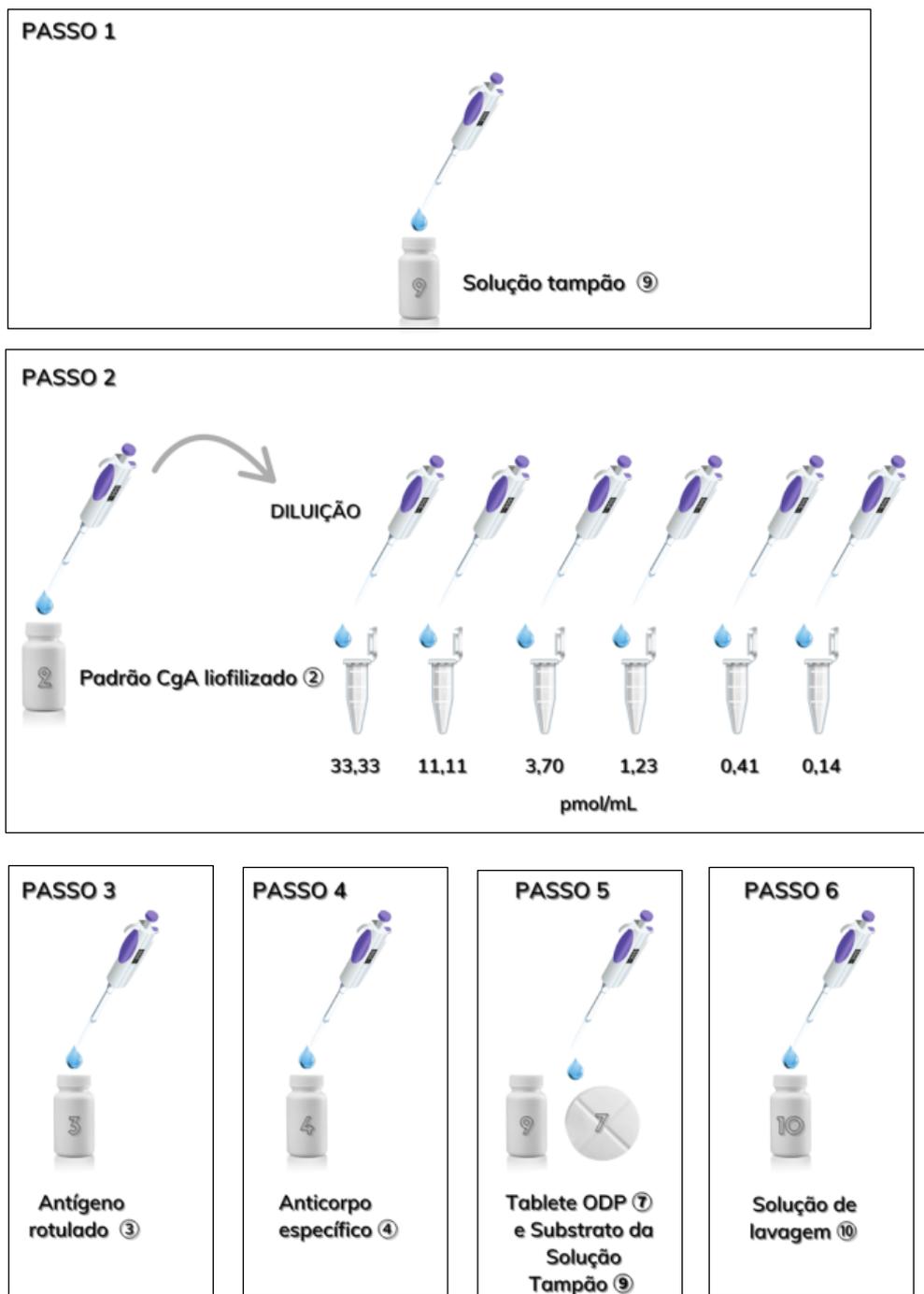


Figura 29. Preparo dos reagentes para análise da CgA. 1: Preparação da solução tampão. Diluição da solução tampão (concentrada) (10 mL) para 50 mL com água destilada. 2: Reconstituição do padrão de CgA liofilizada (100 pmol) com 1mL de solução tampão, que proporciona solução padrão de 100 pmol/mL. O 0,1mL da solução padrão reconstituída foi diluída com 0,2 mL de solução tampão que produz a solução padrão inicial 33,33 pmol/mL. O 0,1mL de 33,33 pmol/mL de solução padrão foi diluído com 0,2mL de solução tampão que torna a solução padrão 11,11pmol/mL. A diluição foi repetida para fazer cada solução padrão de 3,70, 1,23, 0,41 e 0,14 pmol/mL. A própria solução tampão é usada como 0 pmol/mL. 3. O antígeno rotulado liofilizado foi diluído em um frasco com água destilada (6mL). 4. O anticorpo específico liofilizado foi diluído no frasco com água destilada (12mL). 5. O comprimido de OPD foi dissolvido com 12mL de substrato tampão imediatamente antes de usar. 6. A solução de lavagem (concentrada) (50 mL) foi diluída para 1.000mL de água destilada.

Antes de ser iniciado o teste, todos os reagentes e amostras foram deixadas em temperatura ambiente (figura 31), sendo todas as análises realizadas em duplicatas.

1 - 350µL de solução de lavagem^⑩ foi adicionada aos poços. A solução foi aspirada em seguida. O procedimento foi repetido 3 vezes.

2 - 50µL de solução tampão^⑨ foi adicionada aos poços e, em seguida, 25µL de cada uma das soluções padrões de CgA^② (0; 0,14; 0,41; 1,23; 3,70; 11,11; 33,33 pmol/mL) e as amostras. Na sequência foi adicionado 50µL de solução de antígeno^③ e, finalmente 100µL de solução de anticorpo específico^④. A placa poliestireno^① de 96 poços, revestida de anticorpo específico^④, foi coberta com folha adesiva e mantida em temperatura ambiente (~20 a 30°C) durante a noite (16-20 horas) com agitação suave em um agitador de placa de microtitulação (figura 32).

3 - Após a incubação foi retirada a folha adesiva, aspirada a solução dos poços, os quais, foram lavados 3 vezes com aproximadamente 350µL/poço com solução de lavagem^⑩.

4 - Após a lavagem das placas os poços foram pipetados com 100µL de solução SA-HRP - estreptavidina (SA) conjugada com HRP (*horseradish peroxidase*) para formar o complexo de anticorpo específico de antígeno rotulado de estreptavidina (SA-HRP) na superfície dos poços, conforme figura 33. A placa foi novamente coberta e deixada em temperatura ambiente por 2 horas em um agitador de placas, sendo todos os reagentes protegidos da luz forte (por exemplo, luz solar direta) durante o armazenamento e o ensaio.

5 - Um comprimido de OPD^⑦ foi dissolvido com 12mL de substrato de tampão^⑥ imediatamente antes de usar. Após a incubação, a folha adesiva foi removida, os poços foram aspirados e lavados 4 vezes com aproximadamente 0,35mL/poço de solução de lavagem. 100µL de solução de substrato^⑥ foi adicionado em cada poço e a placa incubada em temperatura ambiente por 30 minutos.

6 - Após o tempo 100µL de solução de parada^⑧ foi adicionada em cada poço para interromper a reação da colorimétrica (variação de cor âmbar), conforme figura 34 e, então, a concentração de CgA salivar foi calculada.



Figura 30. Kit YK070 Human Chromogranin A EIA (Yanaihara Institute Inc., Japan).



Figura 31. Reagentes e amostras em temperatura ambiente.



Figura 32. Placa de poliestireno de 96 poços coberta com folha adesiva e mantida em temperatura ambiente com agitação suave em um agitador de placa de microtitulação.



Figura 33: Estreptavidina (SA) conjugada com HRP (horseradish peroxidase) para formar o complexo de anticorpo específico de antígeno rotulado de estreptavidina (SA-HRP) na superfície dos poços.

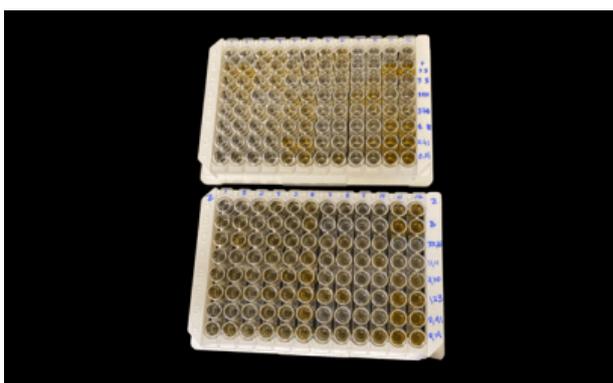


Figura 34. Características das placas de poliestireno após a interrupção da reação colorimétrica.



Figura 35. Leitor de placas de microtitulação (Eon Microplate Spectrophotometer, BioTek Instruments, Inc., Vermont, USA).

4.5.5.3 Espectrofotometria

A leitura da absorbância óptica da mistura de reação em cada poço a 490nm foi realizada por meio de leitor de placas de microtitulação (Eon Microplate Spectrophotometer, BioTek Instruments, Inc., Vermont, USA), figura 35, na qual a curva dose-resposta desta análise foi ajustada a uma equação logística de 4 parâmetros. Os resultados das amostras desconhecidas foram analisados pelo programa de computador (Gen5 Microplate Reader and Imager Software, BioTec, Vermont, USA), no qual, os valores médios de absorbância dos poços (abscissa: concentração do padrão; ordenada: valores de absorbância) foi utilizado, para determinar o valor correspondente por interpolação simples desta curva padrão (165).

4.5.5.4 Leitura das placas de microtitulação

Para a leitura das placas de microtitulação, estas foram pipetadas com as amostras salivares, de acordo com a marcação do poço que foi determinada para cada paciente (figura 36). Depois de aplicados todos os passos de ELISA a absorbância que sai de cada poço foi medida. A curva padrão das amostras foi desenhada na qual a análise é dada pela absorção versus concentração para mensuração da proteína na amostra (165), analisada por meio de Software digital, disponível em: < <https://www.arigobio.com/elisa-analysis>>.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	U2	U2	U13	U13	U28	U28	U45	U45	○	○	○	○
B	U4	U4	U15	U15	U31	U31	U47	U47	○	○	BL	BL
C	U5	U5	U16	U16	U35	U35	U49	U49	○	○	S1	S1
D	U6	U6	U20	U20	U36	U36	U51	U51	○	○	S2	S2
E	U7	U7	U23	U23	U37	U37	U52	U52	○	○	S3	S3
F	U8	U8	U25	U25	U38	U38	U54	U54	○	○	S4	S4
G	U10	U10	U26	U26	U42	U42	U55	U55	○	○	S5	S5
H	U11	U11	U27	U27	U43	U43	○	○	○	○	S6	S6

Figura 36. Layout de preenchimento da placa de microtitulação. As marcações em vermelho foram preenchidas com as amostras salivares sendo o número equivalente ao paciente. As marcações em marrom e azul foram preenchidas de acordo com as soluções padrão.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para avaliar as diferenças entre grupos, a escolha do teste estatístico foi atribuída a partir de como os dados se apresentaram distribuídos, após o término da coleta. A normalidade dos dados foi verificada pelos testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov Smirnov, os quais avaliaram se os dados contínuos estavam dispostos em uma curva de distribuição que se concentram ao redor de uma média e se dispersam simetricamente a partir desse ponto central, com uma distribuição normal (dados paramétricos) (166), quando atendido o pressuposto foram submetidos ao Teste ANOVA de dois grupos, com *post hoc* de Tukey.

Quando o teste de normalidade não foi atendido, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis com *post hoc* de Dunn. Os testes *t* de Student, teste U de Mann-Whitney, Qui-quadrado foram utilizados para as variáveis categóricas e, estimativa de risco pelo Odds Ratio (OR), com intervalo de confiança (IC) 95%, foram calculados quando apropriados (167).

Para verificar a existência de correlação entre os parâmetros, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (dados paramétricos) e, quando não indicado, coeficiente de Spearman (dados não paramétricos) para a associação entre as variáveis (108, 109).

Os dados foram analisados por meio do programa estatístico SPSS versão 25.0 (SPSS Inc, IBM Company, Chicago, IL, EUA). O nível de significância foi de $p < 0,05$ para todas as análises.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PARÂMETROS CLÍNICOS DOS GRUPOS DE ESTUDO

Um pareamento por idade e sexo foi realizado para a obtenção de grupos homogêneos para a realização da análise estatística, desta forma, um total de 62 indivíduos, divididos em dois grupos: 31 pacientes submetidos à CB e 31 controles foram elegíveis para a análise.

A distribuição de idade foi igual entre as categorias de gênero, na qual, foi retida a hipótese nula, favorecendo uma análise mais homogênea dos dados. A média de idade e desvio padrão dos indivíduos analisados foi de 61,15 anos \pm 5,147, respectivamente ($p=0,094$). O presente estudo constou com uma amostra constituída por 54 (87,1%) de pacientes do sexo feminino e 8 (12,9%) do masculino, com $p=0,646$, conforme descrito na tabela 6.

Tabela 6 — Distribuição das amostras por gênero.

		Grupos			p
		Bariátricos	Controle	Total	
Gênero	Masculino	Contagem	4	4	8
		% grupo	12,9%	12,9%	
	Feminino	Contagem	27	27	54
		% grupo	87,1%	87,1%	
Total		Contagem	31	31	

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p<0,05$. Teste Exato de Fisher#.

As características sociodemográficas e clínicas estão discriminadas na tabela 7. O grau de escolaridade ($p=0,042$) e o estado civil foram estatisticamente significantes em relação aos grupos ($p<0,001$). Os parâmetros clínicos de hipertensão e presença de artralgia/mialgia foram significativamente maiores no grupo dos bariátricos em comparação ao grupo controle ($p<0,001$ e $p=0,006$ respectivamente).

Tabela 7 — Características sociodemográficas e clínicas da amostra.

Parâmetros	Grupos				p	
	Bariátricos		Controle			
	n	%	n	%		
Gênero	Masculino	4	12,9%	4	12,9%	1,000
	Feminino	27	87,1%	27	87,1%	
Grau de escolaridade	Ensino fundamental	0	0%	5	16,1%	0,042*
	1º grau incompleto	6	19,4%	2	6,5%	
	1º grau completo	3	9,7%	6	19,4%	
	2º grau incompleto	2	6,5%	1	3,2%	
	2º grau completo	11	35,5%	15	48,4%	
	Superior incompleto	4	12,9%	2	6,5%	
	Superior completo	4	12,9%	0	0%	
	Pós-graduação	1	3,2%	0	0%	
Estado civil	Solteiro	4	12,9%	6	19,4%	<0,001*
	Casado	18	58,1%	18	58,1%	
	União estável	0	0%	1	3,2%	
	Divorciado	5	16,2%	4	12,9%	
	Viúvo	4	12,9%	2	6,4%	
Tabagista	Não	21	67,7%	16	51,6%	0,336
	Sim	2	6,5%	5	16,1%	
	Ex-fumante	8	25,8%	9	32,3%	
Elitista	Não	28	90,3%	22	71,0%	
	Sim	2	6,5%	7	22,6%	

Tabela 7 (cont.) — Características sociodemográficas e clínicas da amostra.

	Parâmetros	Grupos				p
		Bariátricos		Controle		
		n	%	n	%	
Elitista	Ex-etilista	1	3,2%	2	6,5%	0,147
Hipertensão	Não	5	16,1%	22	71,0%	<0,001*
	Sim	26	83,9%	9	29,0%	
Depressão/ ansiedade	Não	20	64,5%	19	61,3%	0,793
	Sim	11	35,5%	12	38,7%	
Fibromialgia	Não	27	87,1%	30	96,8%	0,162
	Sim	4	12,9%	1	3,2%	
Obesidade	Não	27	87,1%	30	96,8%	0,177
	Sim	4	12,9%	1	3,2%	
Artralgia ou mialgia	Não	22	71,0%	30	96,8%	0,006#
	Sim	9	29,0%	1	3,2%	
Disfagia ou dispepsia	Não	28	90,3%	31	100,0%	0,076
	Sim	3	9,7%	0	0,0%	

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p < 0,05$. Teste Qui-quadrado*; Teste Exato de Fisher#.

Mesmo após a cirurgia bariátrica, 12,9% dos pacientes permaneceram com IMC > 30 (tabela 8). A média do IMC do grupo bariátricos foi de $23,86 \pm 4,2984$ e do controle $25,13, \pm 4,6281$ (tabela 8).

Tabela 8 — Média do IMC dos grupos.

Grupo	n	Média IMC	Desvio padrão	p
Bariátricos	31	23,8697	4,2984	0,271
Controle	31	25,1310	4,6281	

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p < 0,05$. Teste t de amostras independentes.

Os dados apresentaram que 90,3% (n=28) dos pacientes se submeteram à técnica cirúrgica *Bypass*, elencada como a técnica standard da cirúrgica e, a técnica cirúrgica *Sleeve* foi realizada em 9,7% (n=3), conforma tabela 9. A média do tempo de cirurgia foi de 44,87 meses, $\pm 28,54$ (tabela 10).

Tabela 9 — Tipo de cirurgia e porcentagem na amostra.

Tipo de cirurgia	n	%
<i>Bypass</i>	28	90,3
<i>Sleeve</i>	3	9,7

Fonte: SPSS 25.0 - Teste t de amostras independentes.

Tabela 10 — Tempo de cirurgia e média de tempo da amostra.

Parâmetro	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
Tempo de cirurgia	31	44,87	28,54	12	120

Fonte: SPSS 25.0 - Teste t de amostras independentes.

Em relação aos parâmetros clínicos analisados, 45,2% (n=14) dos pacientes relataram que deixaram de ser diabéticos após a CB e, 32,3% (n=10) dos quais permaneceram diabéticos, relataram que o controle glicêmico melhorou após a cirurgia ($p < 0,001$).

Em relação à hipertensão, 83,9% (n=26) relataram que deixaram de ser hipertensos após a cirurgia e, 67,7% (n=21) relataram diminuição da pressão arterial após a cirurgia ($p < 0,001$), conforme tabela 11.

Tabela 11 — Parâmetros clínicos de diabetes e hipertensão após a cirurgia.

Parâmetros		Grupos				p
		Bariátricos		Controle		
		n	%	n	%	
Após a CB deixou de ser diabético?	Sim	14	45,2%	N/A	N/A	<0,001*
	Não	10	32,3%	N/A	N/A	
	Não era diabético	7	11,3%	N/A	N/A	
Controle glicêmico melhorou após a CB?	Sim	10	32,3%	N/A	N/A	<0,001*
	Não	2	3,2%	N/A	N/A	
Após a CB deixou de ser hipertenso?	Sim	26	83,9%	N/A	N/A	<0,001*
	Não	5	6,1%	N/A	N/A	
Controle da P.A. melhorou após a CB?	Sim	21	67,7%	N/A	N/A	<0,001*
	Não	5	8,1%	N/A	N/A	

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p < 0,05^*$. Teste Qui-quadrado. N/A (não se aplica).

Em relação à quantidade de medicamentos a diferença foi estatisticamente significativa em relação aos grupos ($p=0,029$), no qual, 58,1% do controle relatou não usar nenhuma medicação. No grupo bariátricos, 38,7% relataram utilizar de 2-3 remédios e, 6,5% utilizavam mais de 6 medicações diariamente. Não houve diferença percentual em relação aos outros parâmetros avaliados, conforme tabela 12.

Tabela 12 — Quantidade de medicamentos utilizados nos grupos.

	Parâmetros	Grupo	n	%	p
Quantidade de medicamentos	0	bariátricos	9	29%	0,029*
		controle	18	58,1%	
	1	bariátricos	5	16,1%	
		controle	5	16,1%	
	2-3	bariátricos	12	38,7%	
		controle	4	12,9%	
	4-5	bariátricos	3	9,7%	
		controle	3	9,7%	
	+6	bariátricos	2	6,5%	
		controle	1	3,2%	

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p < 0,05^*$. Teste de Kruskal-Wallis com *post hoc* de Dunn.

Dos pacientes submetidos à cirurgia, 83,9% (n=26) relataram fazer uso de suplementos vitamínicos e/ou mineiras após a mesma, conforme tabela 13.

Tabela 13 — Uso de suplementos vitamínicos e/ou minerais após a cirurgia.

Parâmetro		n	%
Faz uso de suplementos vitamínicos e/ou minerais após a cirurgia?	Sim	26	83,9%
	Não	5	16,1%

Fonte: SPSS 25.0 - Teste t de amostras independentes.

5.2 PARÂMETROS CLÍNICOS SALIVARES

Os principais sintomas bucais associados às alterações do funcionamento das glândulas salivares e parâmetros intrabucais e salivares estão demonstrados na tabela 14.

Tabela 14 — Principais sintomas bucais associados com alterações do funcionamento de glândulas salivares.

Parâmetros		Grupos				p
		Bariátricos		Controle		
		n	%	n	%	
Sede frequente?	Não	19	61,3%	25	80,6%	0,093
	Sim	12	38,7%	6	19,4%	
Dificuldade de mastigar alimentos secos?	Não	21	67,7%	25	80,6%	0,246
	Sim	10	32,3%	6	19,4%	
Dificuldade em falar?	Não	26	83,9%	26	83,9%	0,999
	Sim	5	16,1%	5	16,1%	
Necessidade de tomar água enquanto come?	Não	28	90,3%	28	90,3%	0,999
	Sim	3	9,7%	3	9,7%	
Levanta à noite para beber água?	Não	18	58,1%	20	64,5%	0,602
	Sim	13	41,9%	11	35,5%	

Tabela 14 (cont.) — Principais sintomas bucais associados com alterações do funcionamento de glândulas salivares.

Parâmetros	Grupos				p	
	Bariátricos		Controle			
	n	%	n	%		
Perda ou alteração do paladar?	Não	21	67,7%	25	80,6%	0,246
	Sim	10	32,3%	6	19,4%	
Inchaço das glândulas salivares?	Não	30	96,8%	30	96,8%	0,999
	Sim	1	3,2%	1	3,2%	
Medicamento para tratar boca seca?	Não	31	100,0%	31	100,0%	N/A
Queixa de boca seca? (Xerostomia)	Sem queixa	18	58,1%	28	90,3%	0,009*
	Sintoma leve	8	25,8%	3	9,7%	
	Sem comprometimento de deglutição e fala	5	16,1%	0	0,0%	
	Com certo grau de comprometimento de deglutição e fala	0	0,0%	0	0,0%	
	Severa disfunção ou incapacidade de engolir	0	0,0%	0	0,0%	
Ardência bucal na língua	Não	31	100,0%	30	96,8%	0,151
	Sim	0	0,0%	1	3,2%	
Ardência bucal na bochecha	Não	31	100,0%	30	96,8%	0,313
	Sim	0	0,0%	1	3,2%	
Ardência bucal nos lábios	Não	31	100,0%	29	93,5%	0,151
	Sim	0	0,0%	2	6,5%	

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p < 0,05^*$. Teste Qui-quadrado. N/A (não se aplica).

Mais de 50% dos pacientes bariátricos relataram que sofriam de xerostomia, em comparação com o grupo controle. Entretanto, destes pacientes, a 16,1% relataram sintomas de forma leve e sem comprometimento da deglutição e fala ($p=0,009$).

Os principais sintomas oculares associados às alterações do funcionamento de glândulas lacrimais foram descritos conforme tabela 15, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 15 — Principais sintomas oculares associados com alterações do funcionamento de glândulas lacrimais.

Parâmetros	Grupos				p	
	Bariátricos		Controle			
	n	%	n	%		
Secura nos olhos?	Não	17	54,8%	22	71%	0,189
	Sim	12	38,7%	6	9,4%	
Sensação de areia nos olhos?	Não	20	64,5%	22	52,4%	0,587
	Sim	11	35,5%	9	29%	
Irritações oculares?	Não	18	58,1%	17	54,8%	0,798
	Sim	13	41,9%	14	45,2%	
Peso nos olhos ou dificuldade de piscar?	Não	21	67,7%	25	80,6%	0,246
	Sim	10	32,3%	6	19,4%	
Fotofobia?	Não	16	51,6%	15	48,4%	0,799
	Sim	15	48,4%	16	51,6%	
Miopia/Hipermetropia	Não	6	19,4%	10	32,3%	0,246
	Sim	25	80,6%	21	67,7%	
Uso de colírio lubrificante mais de 3x ao dia?	Não	26	83,9%	29	93,5%	0,229
	Sim	5	16,1%	2	6,5%	

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p < 0,05^*$. Teste Qui-quadrado.

Em relação aos principais sintomas de alterações da pele, não houve diferença estatisticamente significativa entre os avaliados, conforme tabela 16.

Tabela 16 — Principais sintomas de alterações de pele (xerodermia).

Parâmetros	Grupos					p
		Bariátricos		Controle		
		n	%	n	%	
Ressecamento da pele?	Não	13	41,9%	15	48,4%	0,610
	Sim	18	58,1%	16	51,6%	
Coceira ou prurido?	Não	25	80,6%	29	93,5%	0,130
	Sim	6	19,4%	2	6,5%	
Fissuras ou manchas vermelhas?	Não	25	80,6%	29	93,5%	0,086
	Sim	6	19,4%	2	6,5%	

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p < 0,05^*$. Teste Qui-quadrado.

Os sintomas subjetivos associados aos dados da avaliação de secura bucal, mensurados por meio de escala analógica visual (EAV) estão apresentados na tabela 17. No quesito secura de boca, o grupo dos pacientes bariátricos apresentou maior prevalência em relação ao controle ($p=0,028$), bem como em relação à secura da língua ($p=0,025$).

Tabela 17 — Sintomas de secura bucal subjetivos analisados por escala analógica visual (EAV).

EAV (Escala Analógica Visual)	Grupos		p
	Bariátricos	Controle	
Dificuldade para falar devido à secura (Mediana) (1° quartil, 3° quartil)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,483
Dificuldade para engolir devido à secura (Mediana) (1° quartil, 3° quartil)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,420
Quantidade de saliva na boca (Mediana) (1° quartil, 3° quartil)	5,00 (2,00; 5,00)	5,00 (2,00; 5,00)	0,977
Secura na boca (Mediana) (1° quartil, 3° quartil)	0,00 (0,00; 5,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,028*

Tabela 17 (cont.) — Sintomas de secura bucal subjetivos analisados por escala analógica visual (EAV).

EAV (Escala Analógica Visual)	Grupos		p
	Bariátricos	Controle	
Secura na garganta (Mediana) (1° quartil, 3° quartil)	0,00 (0,00; 5,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,159
Secura nos lábios (Mediana) (1° quartil, 3° quartil)	0,00 (0,00; 5,00)	3,00 (0,00; 8,00)	0,366
Secura na língua (Mediana) (1° quartil, 3° quartil)	0,00 (0,00; 5,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,025*
Grau da sede (Mediana) (1° quartil, 3° quartil)	5,00 (0,00; 8,00)	5,00 (0,00; 6,00)	0,105

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p < 0,05^*$. Teste de Kruskal-Wallis com *post hoc* de Dunn.

A primeira hipótese nula do trabalho foi que, as taxas salivares de pacientes submetidos à CB são semelhantes às taxas de pacientes não submetidos à cirurgia. A hipótese nula não foi rejeitada, de acordo com o Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes, sendo a distribuição das taxas semelhantes entre os grupos STR ($p=0,269$), STE ($p=0,342$), SLS ($p=0,190$) e glicemia capilar ($p=0,363$), conforme descrito na tabela 18.

Tabela 18 — Resumo do Teste de Hipótese das taxas dos fluxos salivares, capacidade tampão e glicemia capilar.

Hipótese nula	p
A distribuição de taxa de fluxo SLS ($\mu\text{L}/\text{cm}^2/\text{min}$) é igual nas categorias de grupo.	0,190
A distribuição de taxa de fluxo STR (mL/min) é igual nas categorias de grupo.	0,269
A distribuição de taxa de fluxo STE (mL/min) é igual nas categorias de grupo.	0,342
A distribuição de capacidade tampão é igual nas categorias de grupo.	0,009*
A distribuição de Glicemia capilar (mg/dL) é igual nas categorias de grupo.	0,363

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p < 0,05^*$. Teste U de Mann-Whitney.

Na tabela 19 encontram-se os valores das taxas encontradas em cada grupo. Em ambos os grupos a taxa do fluxo SLS foi abaixo dos valores de referência,

apontando uma hipossialia de glândulas salivares menores em 100% da amostra, n=31 no grupo bariátricos e n=31 controle (p=0,190).

Em relação às taxas dos fluxos salivares em repouso (STR), 9,7% (n=3) apresentaram hipossialia no grupo bariátricos e 16% (n=5) apresentaram no grupo controle; 57,6% (n=18) e 35,2 % (n=11) apresentaram hipossialia parcial no grupo bariátricos e controle, respectivamente (p=0,269).

Os resultados das taxas dos fluxos salivares estimulado (STE) constataram que 41,9% (n=13) dos pacientes bariátricos apresentaram hipossialia e 25,8% (n=8) apresentaram nos controles; 19,2% (n=6) do grupo bariátricos apresentaram hipossialia parcial e 16% (n=5) do controle (p=0,342).

Tabela 19 — Valores das taxas dos fluxos salivares, capacidade tampão e glicemia das amostras.

	Parâmetros	Grupo	n	%	p
Taxa de fluxo SLS (µL/cm²/min)	2,4 a 3,9 µL/ cm ² /min (Hipossialia)	bariátricos	31	100%	0,190
		controle	31	100%	
	>3,9 a <7,6 µL/ cm ² /min (Hipossialia parcial)	bariátricos	N/A	N/A	
		controle	N/A	N/A	
	7,6 a 10,5 µL/ cm ² /min (Normossialia)	bariátricos	N/A	N/A	
		controle	N/A	N/A	
Taxa de fluxo STR (mL/min)	< 0,1 mL/min (Hipossialia)	bariátricos	3	9,7%	0,269†
		controle	5	16%	
	≥ 0,1 mL/min e < 0,3mL/min (Hipossialia parcial)	bariátricos	18	57,6%	

Tabela 19 (cont.) — Valores das taxas dos fluxos salivares, capacidade tampão e glicemia das amostras.

	Parâmetros	Grupo	n	%	p
Taxa de fluxo STR (mL/min)	≥ 0,1 mL/min e < 0,3mL/min (Hipossialia parcial)	controle	11	35,2%	0,269†
		0,3 a 0,6mL/min (Normossialia)	10	32,7%	
	controle	15	48,8%		
Taxa de fluxo STE (mL/min)	< 0,7 mL/min (Hipossialia)	bariátricos	13	41,9%	0,342†
		controle	8	25,8%	
	≥ 0,7 mL/min e < 1,0 mL/min (Hipossialia parcial)	bariátricos	6	19,2%	
		controle	5	16%	
	≥ 1,0 mL/min (Normossialia)	bariátricos	12	38,9%	
		controle	18	58,2%	
Hipossialia concomitante do fluxo STR e STE		bariátricos	2	6,5%	0,105#
		controle	4	12,9%	0,095#
Capacidade tampão	< 4,5	bariátricos	29	93,5%	0,009†*
		controle	20	64%	
	> 4,5	bariátricos	2	6,5%	
		controle	11	36%	

Parâmetros	Grupo	n	%	p	
Glicemia capilar	Inferior a 99mg/dL	bariátricos	21	67,2%	0,363†
		controle	21	67,2%	
	≥ 100 e < 126	bariátricos	6	19,2%	
		controle	8	25,6%	
	> 126	bariátricos	4	12,8%	
		controle	2	6,4%	

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p < 0,05^*$. Teste de Kruskal-Wallis† com *post hoc* de Dunn. Teste Qui-quadrado#. N/A (não se aplica).

Em relação à capacidade tampão da saliva 93,5% (n=29) da amostra do grupo bariátricos apresentaram valores inferiores à 4,5 e, 64% (n=20) apresentaram baixa capacidade tampão no controle. Em relação à glicemia em jejum 67,2% (n=21), em ambos os grupos apresentaram valores abaixo de 99mg/dL.

5.3 PARÂMETROS CLÍNICOS PERIODONTAIS

A hipótese nula do presente estudo foi que os parâmetros clínicos periodontais são semelhantes entre os pacientes submetidos à CB e os indivíduos controle. O presente estudo rejeitou a hipótese nula de igualdade entre os grupos. A distribuição de sítios com NIC de 5-6mm e ≥ 7 mm foi significativamente maior no grupo CB ($p=0,002$ e $p=0,031$ respectivamente). Sítios com profundidade de sondagem ≤ 3 mm foram significativamente menores do que o grupo controle ($p=0,004$) e, o NIC ≤ 3 mm foram igualmente menores no grupo bariátricos em relação ao controle, conforme descrito em tabela 20 e 21.

Em relação às suas condições periodontais o grupo de pacientes bariátricos apresentou índice de placa visível (IPV) estatisticamente significativamente maior em relação ao grupo controle, sendo a distribuição de %IPV diferente nas categorias de grupos ($p < 0,001$), bem como o número de dentes ($p = 0,004$).

Tabela 20 — Resumo do Teste de Hipótese dos parâmetros clínicos periodontais.

Hipótese nula	p
A distribuição de n.º de dentes é igual nas categorias de grupo.	0,004*
A distribuição de ISS% (BOP) é igual nas categorias de grupo.	0,243
A distribuição de IPV% (PI) é igual nas categorias de grupo.	<0,001*
A distribuição de Sítios com PS \leq 3mm é igual nas categorias de grupo.	0,004*
A distribuição de Sítios com PS = 4mm é igual nas categorias de grupo.	0,298
A distribuição de Sítios com PS 5-6mm é igual nas categorias de grupo.	0,623
A distribuição de Sítios com PS \geq 7mm é igual nas categorias de grupo.	0,468
A distribuição de Sítios com NIC \leq 3mm é igual nas categorias de grupo.	<0,001*
A distribuição de Sítios com NIC = 4mm é igual nas categorias de grupo.	0,037*
A distribuição de Sítios com NIC 5-6mm é igual nas categorias de grupo.	0,002*
A distribuição de Sítios com NIC \geq 7mm é igual nas categorias de grupo.	0,031*

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p < 0,05^*$. Teste U de Mann-Whitney.

A análise por meio de Teste de Kruskal-Wallis com *post hoc* de Dunn avaliou a mediana do número de dentes, dos sítios de PS e NIC, no qual, a mediana do número de dentes foi estatisticamente menor no grupo bariátricos (12) em relação ao controle (23), com $p = 0,004$. Sítios com PS \leq 3mm foram estatisticamente menores que os do controle $p = 0,004$ (mediana bariátricos=59,00 e controles = 119,00).

A mediana de sítios com NIC \leq 3mm foram significativamente menores no grupo bariátricos em relação ao controle ($p < 0,001$). Já os sítios com NIC= 4mm, NIC 5-6mm e NIC \geq 7mm foram significativamente mais elevados no grupo dos bariátricos

em comparação com o grupo controle ($p=0,037$, $p=0,002$ e $p=0,031$, respectivamente).

Tabela 21 — Características e parâmetros clínicos periodontais da amostra.

Parâmetros	Grupos		p
	Bariátricos	Controle	
N.º de dentes (Média ± DP)	14,39 ± 1,436	20 ± 1,279	0,004*
Mediana	12	23	
(1º quartil, 3º quartil)	(7,00; 22,00)	(15,00; 25,00)	
ISS (Média ± DP)	46,66 ± 4,10	39,61 ± 3,11	0,243
Mediana	46,66	39,61	
(1º quartil, 3º quartil)	(27,94; 64,28)	(23,91; 56,56)	
IPV (Média ± DP)	51,54 ± 4,72	46,66 ± 4,10	<0,001*
Mediana	49,00	46,66	
(1º quartil, 3º quartil)	(32,14; 65,17)	(27,94; 64,28)	
Sítios com PS ≤ 3mm (Média ± DP)	74,55 ± 7,98	106,26 ± 7,83	0,004*
Mediana	59,00	119,00	
(1º quartil, 3º quartil)	(36,00; 115,00)	(68,00; 141,00)	
Sítios com PS = 4mm (Média ± DP)	7,55 ± 1,35	5,71 ± 1,07	0,298
(Mediana)	6,00	4,00	
(1º quartil, 3º quartil)	(1,00; 11,00)	(0,00; 9,00)	
Sítios com PS 5-6mm (Média ± DP)	4,680 ± 1,17	3,71 ± 0,87	0,623
(Mediana)	2,00	2,00	
(1º quartil, 3º quartil)	(0,00; 5,00)	(0,00; 7,00)	
Sítios com PS ≥ 7mm (Média ± DP)	1,03 ± 0,44	1,10 ± 0,392	0,623
(Mediana)	2,00	0,00	
(1º quartil, 3º quartil)	(0,00; 7,00)	(0,00; 2,00)	
Sítios com NIC ≤ 3mm (Média ± DP)	56,45 ± 8,37	103,84 ± 8,20	<0,001*
(Mediana)	41,00	122,00	
(1º quartil, 3º quartil)	(96,00; 150,00)	(66,00; 142,00)	
Sítios com NIC = 4mm (Média ± DP)	11,97 ± 1,50	8,29 ± 1,47	0,037*
(Mediana)	10,00	5,00	
(1º quartil, 3º quartil)	(5,00; 18,00)	(1,00; 13,00)	
Sítios com NIC 5-6mm (Média ± DP)	11,55 ± 1,78	5,61 ± 1,63	0,002*
(Mediana)	10,00	2,00	
(1º quartil, 3º quartil)	(4,00; 17,00)	(0,00; 5,00)	
Sítios com NIC ≥ 7mm (Média ± DP)	5,19 ± 1,62	2,26 ± 0,86	0,031*
(Mediana)	2,00	0,00	
(1º quartil, 3º quartil)	(0,00; 6,00)	(0,00; 2,00)	

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p < 0,05^*$. Teste de Kruskal-Wallis com *post hoc* de Dunn.

5.4 ANÁLISE PROTEÔMICA SALIVAR DE CgA

A hipótese nula em relação à concentração e secreção da CgA do presente estudo propôs que, a concentração de CgA de pacientes submetidos à CB é semelhante a concentração de CgA de pacientes não submetidos à cirurgia. A hipótese nula de igualdade entre os grupos foi retida, na qual, a concentração pmol/mL e secreção pmol/min foi semelhante entre os grupos estudados, conforme descrito na tabela 22.

Tabela 22 — Resumo do Teste de Hipótese da concentração e secreção da CgA.

Hipótese nula	p
A distribuição da concentração de CgA pmol/mL é igual nas categorias de grupo.	0,688
A distribuição de secreção pmol/min é igual nas categorias de grupo.	0,598

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p < 0,05$. Teste U de Mann-Whitney.

Nos grupos estudados, a mediana da concentração de CgA pmol/mL e pmol/min estão descritas na tabela 21, na qual, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,688$ e $p=0,598$ respectivamente), na tabela 23 encontram-se seus valores máximos e mínimos. O teste de amostras independentes U de Mann-Whitney não rejeitou a hipótese nula de igualdade entre os grupos (tabela 22), apesar de, o grupo dos indivíduos bariátricos, apresentarem valores de mediana de secreção pmol/mL e produção pmol/min maiores que os do controle, conforme gráficos 1 e 2.

Tabela 23 — Concentração pmol/mL e produção pmol/min da CgA no grupo bariátricos e controle.

Parâmetros	Grupos		p
	Bariátricos	Controle	
Concentração de CgA salivar (pmol/mL) (Média ± DP)	12,03 ± 2,04	11,28 ± 1,92	0,688
Mediana	9,52	6,66	
(1° quartil, 3° quartil)	(4,02; 14,44)	(4,65; 15,52)	
Produção de CgA (pmol/min) (Média ± DP)	0,20 ± 0,03	0,18 ± 0,03	0,598
Mediana	0,15	0,11	
(1° quartil, 3° quartil)	(0,06; 0,24)	(0,07; 0,25)	

Fonte: SPSS 25.0 - Nível de significância $p < 0,05^*$. Teste de Kruskal-Wallis com *post hoc* de Dunn

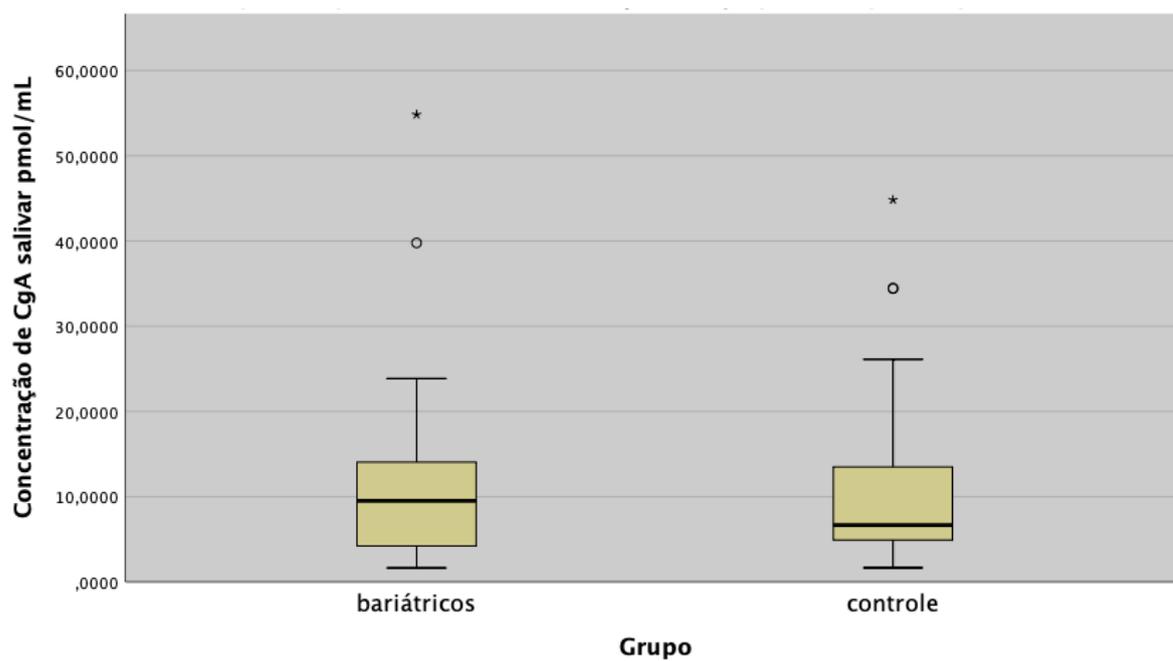


Gráfico 1 - Concentração de CgA pmol/mL nos grupos bariátricos e controle.
Fonte: SPSS 25.0

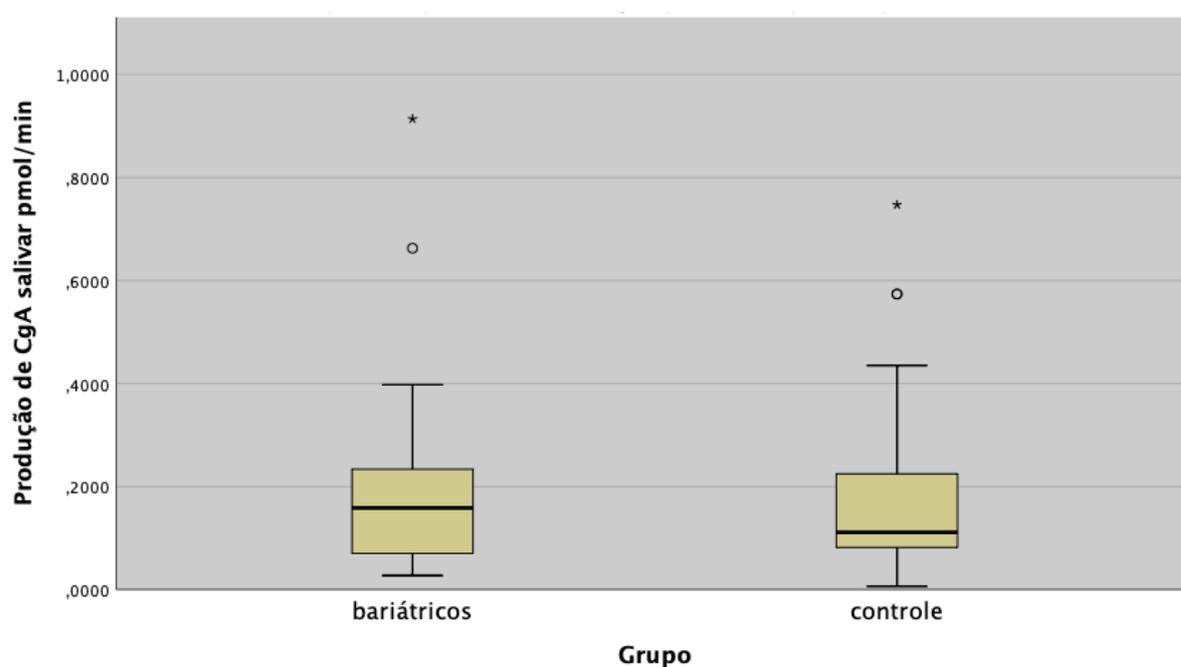


Gráfico 2 - Produção de CgA salivar pmol/min nos grupos bariátricos e controle.
Fonte: SPSS 25.0

5.5 CORRELAÇÃO ENTRE CgA E PARÂMETROS SALIVARES

Uma correlação linear negativa e uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada por meio da análise de Spearman, entre os valores da taxa STR ($r = -0,373$ e $p = 0,039$) e STE ($r = -0,485$ e $p = 0,006$) em relação à concentração de CgA pmol/mL, no grupo bariátricos, onde valores maiores de concentração de CgA foram correlacionados à menores taxas dos fluxos (gráficos 3 e 4). A mesma correlação foi encontrada no grupo controle em relação à taxa do fluxo STE ($r = -0,399$ e $p = 0,026$), conforme gráfico 5. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à taxa do SLS no grupo dos pacientes bariátricos ($r = -0,216$ e $p = 0,243$) e do controle ($r = -0,102$ e $p = 0,587$).

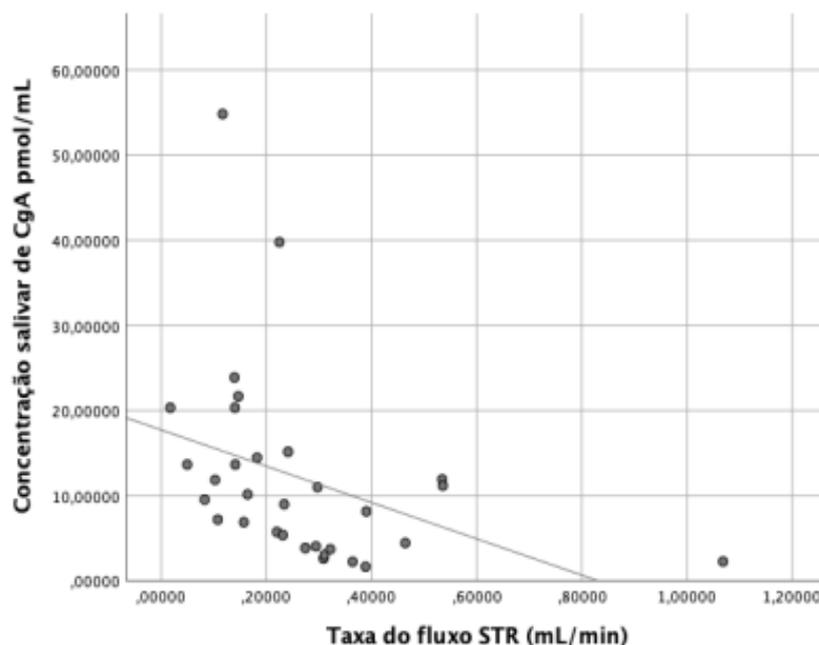


Gráfico 3 - Correlação entre CgA salivar (pmol/mL) e taxa do fluxo STR (mL/min) no grupo bariátricos (correlação de Spearman, $r = -0,373$ e $p = 0,039$).

Fonte: SPSS 25.0

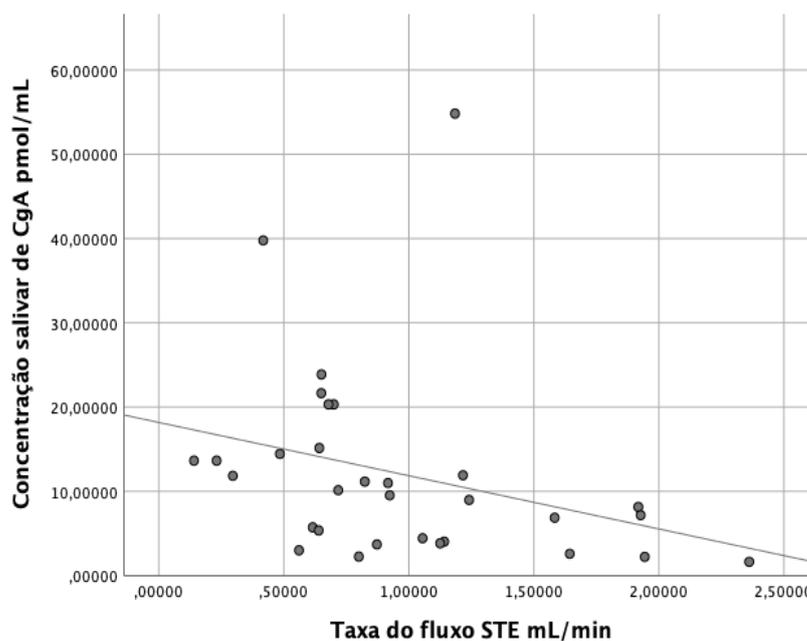


Gráfico 4 - Correlação entre CgA salivar (pmol/mL) e taxa do fluxo STE (mL/min) no grupo bariátricos (correlação de Spearman, $r = -0,485$ e $p = 0,006$).

Fonte: SPSS 25.0

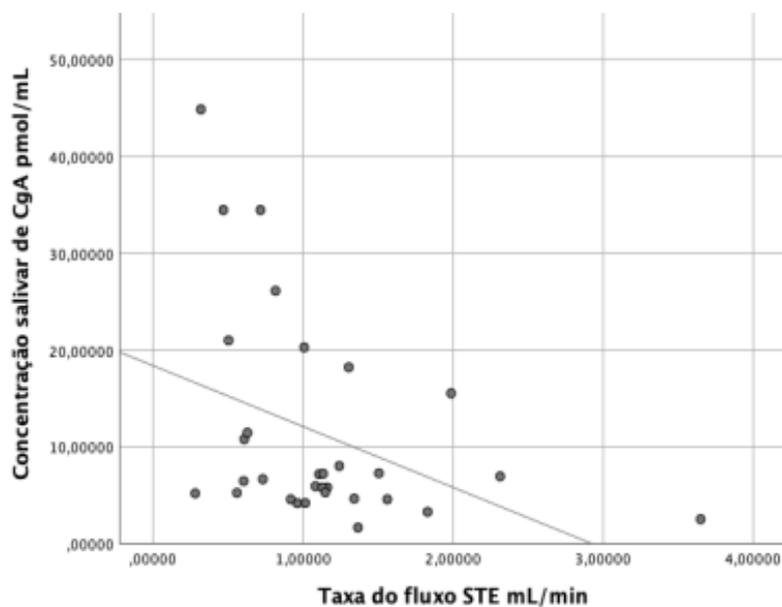


Gráfico 5 - Correlação entre CgA salivar (pmol/mL) e taxa do fluxo STE (mL/min) no grupo controle (correlação de Spearman, $r = -0,399$ e $p = 0,026$).

Fonte: SPSS 25.0

Uma correlação entre as taxas salivares do STR, STE e SLS de todos os indivíduos analisados e a concentração de CgA pmol/mL foi realizada, a qual obteve como resultado uma correlação linear negativa e diferença estatisticamente significativa entre as taxas dos fluxos STR e STE, $r = -0,388$ e $p = 0,002$ e $r = -0,428$ e $p = 0,001$ respectivamente, conforme gráfico 6 e 7. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à concentração de CgA e a taxa do fluxo SLS ($r = -0,131$ e $p = 0,311$).

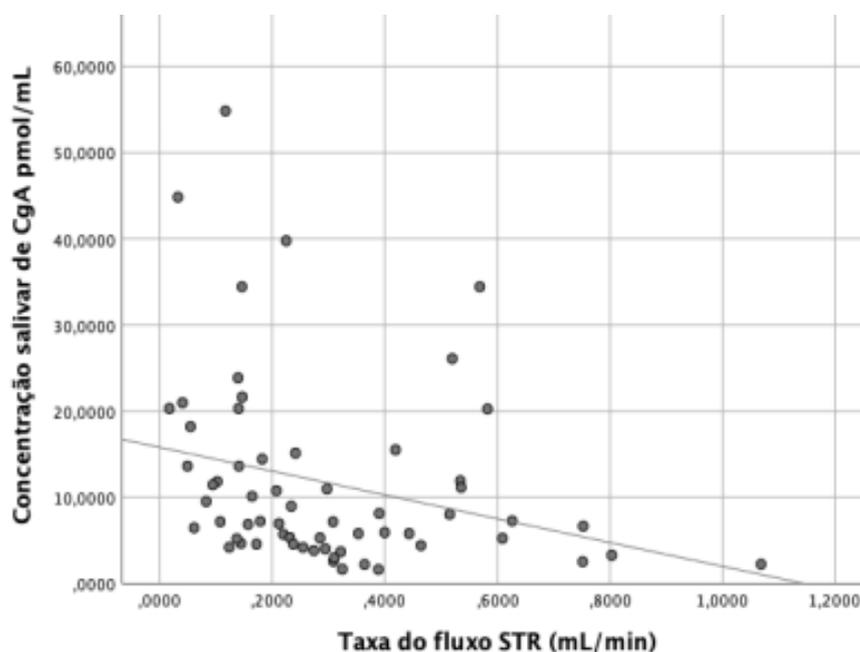


Gráfico 6 - Correlação entre CgA salivar (pmol/mL) e taxa do fluxo STR (mL/min) em todos os indivíduos (correlação de Spearman, $r = -0,388$ e $p = 0,002$).

Fonte: SPSS 25.0

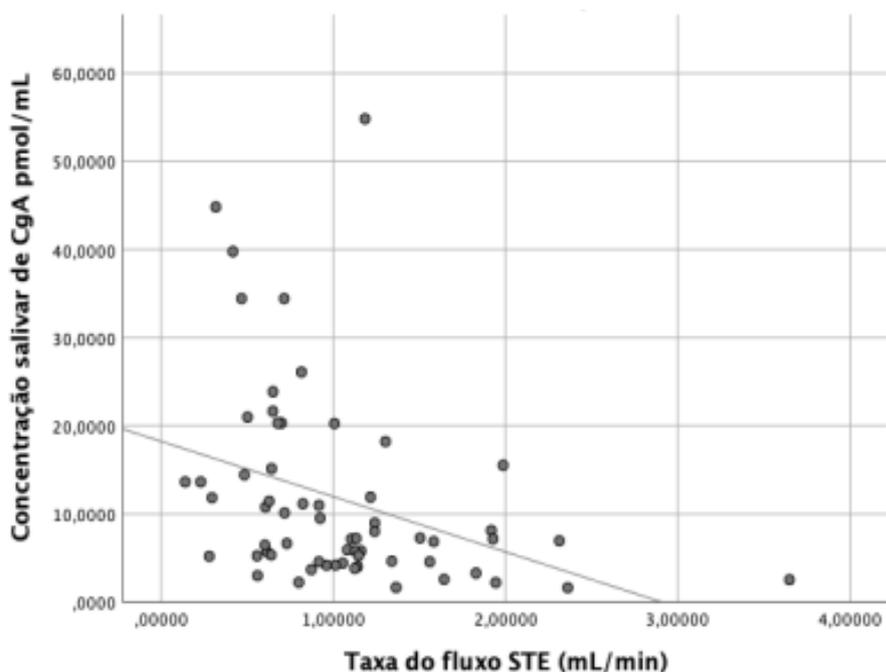


Gráfico 7 - Correlação entre CgA (pmol/mL) salivar e taxa do fluxo STE (mL/min) em todos os indivíduos (correlação de Spearman, $r = -0,428$ e $p = 0,021$).

Fonte: SPSS 25.0

5.6 CORRELAÇÃO ENTRE CgA E PARÂMETROS PERIODONTAIS

As concentrações CgA salivar pmol/mL foram correlacionadas com os parâmetros clínicos periodontais em toda a amostra, combinada a todos os grupos. As análises foram realizadas isoladamente no grupo bariátricos, controles e em toda amostra.

Entre esses parâmetros, os níveis salivares de CgA pmol/mL foram correlacionados com o NIC 5-6 mm ($r = 0,402$, $p = 0,001$) na qual, uma correlação linear positiva foi encontrada no grupo bariátricos, conforme gráfico 8. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos outros parâmetros, neste grupo.

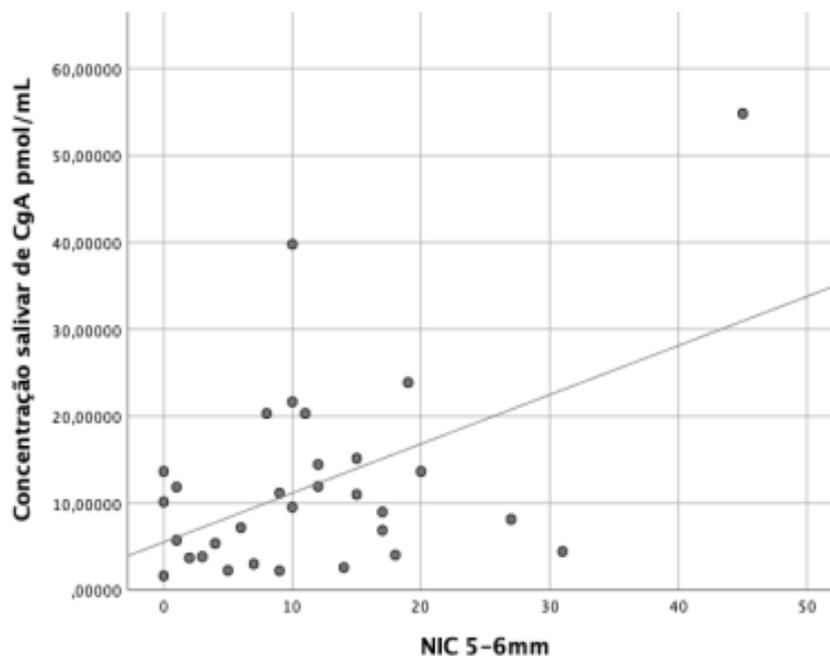


Gráfico 8 - Correlação entre CgA (pmol/mL) salivar e NIC 5-6mm no grupo bariátricos (correlação de Pearson, $r = 0,494$ e $p = 0,005$).

Fonte: SPSS 25.0

Uma correlação linear positiva entre os níveis salivares de CgA pmol/mL e o NIC ≥ 7 mm e uma diferença estatisticamente significativa foi observada, quando a análise foi realizada em toda a amostra ($r = 0,336$ e $p = 0,008$), conforme gráfico 9, aonde maiores níveis de CgA salivar estão correlacionados ao NIC ≥ 7 mm.

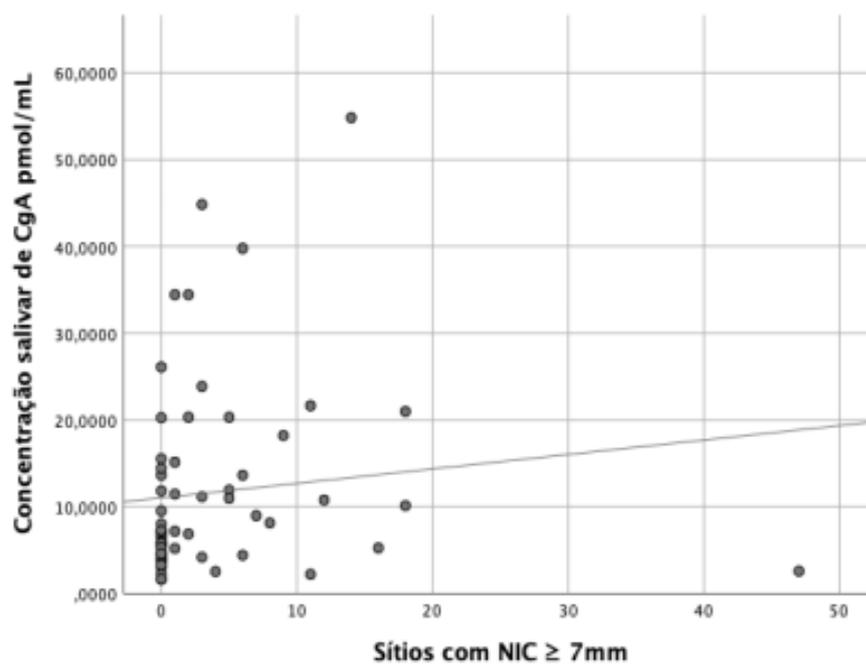


Gráfico 9 - Correlação entre CgA (pmol/mL) salivar e NIC \geq 7mm em toda a amostra (correlação de Spearman, $r= 0,336$ e $p=0,008$).

Fonte: SPSS 25.0

6 DISCUSSÃO

Os avanços tecnológicos e analíticos, incluindo a aplicação de abordagens proteômicas, permitiram a identificação de numerosas moléculas na saliva, muitas das quais estão presentes no fluido proporcionalmente ao sangue (168-170). Essas biomoléculas entram na saliva através das vias intra e extracelulares, proporcionando informações de diversos órgãos e sistemas e levantando a possibilidade de seu uso como biomarcadores de doenças (171, 172). Nas últimas duas décadas, a saliva ganhou enorme atenção e passou a ser foco de um grande número de estudos, o que resultou em um avanço considerável no conhecimento desse biofluido, com potencial para diagnóstico de diferentes doenças e condições fisiológicas (36, 171, 173). Além disso, a natureza não invasiva de sua coleta é uma vantagem e reforça o interesse da sua pesquisa (171, 174).

A espectrometria de massa (MS) permite examinar um proteoma salivar em detalhes minuciosos. A presença ou ausência, bem como o nível de expressão de múltiplos biomarcadores salivares, possivelmente alterados por condições biológicas modificadas ou doenças, podem ser detectados por meio desse método (170, 172). Um biomarcador, nesta situação, pode ser descrito como uma molécula específica do corpo, com uma característica particular que o torna um instrumento de medição para a progressão de uma doença ou efeitos de um tratamento, sendo adequados para desenvolver novas ferramentas de diagnóstico, isoladamente ou em combinação com métodos tradicionais (175, 176).

No presente estudo, a concentração e a produção de cromogranina A (CgA) salivar foi avaliada por esse método, bem como foi relacionada às taxas salivares e aos índices periodontais de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em processo de senescência. Neste contexto, a CgA é uma das poucas moléculas de proteína que pode ser processada em reguladores negativos e positivos, para ajuste e manutenção da homeostase metabólica (135), em padrões diretos ou modulações indiretas e inibitórias, onde peptídeos de CgA agem nas respostas inflamatórias e como peptídeos de defesa do hospedeiro na primeira fase das invasões microbianas (38, 126-128, 135). Estudos entre sua associação e as condições bucais após a cirurgia bariátrica ainda não haviam sido estudadas.

O presente estudo constou com uma amostra constituída por 54 de pacientes do sexo feminino e 8 do masculino (87,1% e 12,9% respectivamente), com $p=0,646$, corroborando com dados de estudos anteriores, os quais apontaram que, a população feminina se submete mais à CB do que a masculina. De acordo com estudo de Fuchs *et al.* (2015) o percentual de mulheres submetidas à cirurgia na população de estudo foi de 81,14% (177).

No estudo recente de Bal *et al.* (2021) foi verificado se as diferenças de gênero desempenham um papel nos resultados após a cirurgia *Bypass* e *Sleeve*. Os resultados revelaram que pacientes do sexo masculino tiveram uma maior incidência de comorbidades pré-operatórias do que o sexo feminino incluindo dispneia, hipertensão, diabetes e câncer e que, embora menos homens sejam submetidos à cirurgia bariátrica do que mulheres, estes constituem uma maior porcentagem de pacientes com IMC maior que 50 kg/m^2 . Eles também experimentam mais complicações pós-operatórias graves após a CB (178). Estes resultados indicam a necessidade de examinar as barreiras de saúde enfrentadas por pacientes do sexo masculino no contexto de cuidados de acompanhamento, bem como orientar as discussões sobre a necessidade de monitoramento pós-operatório, que são extrapoladas a nível bucal, dado o maior número de complicações graves neste grupo demográfico.

Tendo em vista o aumento do número de pacientes acometidos pela obesidade e, conseqüentemente, o aumento do número de pacientes em processo de envelhecimento submetidos a procedimentos bariátricos, uma ampla faixa etária nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (18-60 anos) foi encontrada no estudo de Miranda dos Santos *et al.* (2019) sugerindo que, a demanda por cirurgia para o tratamento da obesidade aumentou entre os indivíduos de idades mais avançadas (197). No presente estudo, a distribuição de idade foi igual entre as categorias de gênero ($p=0,094$), na qual, foi retida a hipótese nula, favorecendo uma análise mais homogênea dos dados. A média de idade e desvio padrão dos indivíduos analisados foi de $61,15 \text{ anos} \pm 5,147$, respectivamente.

Dos pacientes avaliados, no presente estudo, 67,2% apresentaram em ambos os grupos glicemia capilar abaixo de 99 mg/dL , dados estes que corroboram com o controle das comorbidades associadas à obesidade, após a CB, onde ocorre uma notável remissão do DMT2 em 40% a 80% dos casos em 1 ano (190), sendo que, 45,2% ($n=14$) dos pacientes relataram que deixaram de ser diabéticos após a CB e,

32,3% (n=10) dos quais permaneceram diabéticos, relataram que o controle glicêmico melhorou após a cirurgia ($p < 0,001$).

No estudo atual de Zhang et al. (2019), o objetivo foi elucidar mais os mecanismos moleculares subjacentes na perda de peso e controle da glicose, após a cirurgia bariátrica, que ainda não são totalmente compreendidos. Uma análise abrangente de genes pré-pró-hormônios potencialmente novos com propriedade antidiabéticos e/ou anti-obesidade, bem como uma análise das alterações de expressão gênica em células enteroendócrinas, após a CB foram conduzidas em ratos obesos induzidos por dieta. Uma expressão positiva de RNAm de cromogranina A em células foi encontrada, após a cirurgia em ratos, bem como um grande número de hormônios expressos diferencialmente, apoiaram a hipótese de um papel coordenado de muitos fatores endócrinos mediando os efeitos benéficos da CB na perda de peso corporal e no controle da glicose (31).

Previamente à CB os pacientes acometidos pela obesidade possuem alterações morfológicas e funcionais das glândulas salivares, devido ao depósito de gordura no parênquima das glândulas (72). Estudos de obesidade conduzidos em modelos animais mostraram alterações em vários órgãos, inclusive nas glândulas salivares, as quais tiveram uma redução na atividade simpático nervosa devido ao dano hipotalâmico causada pela condição do sobrepeso (179).

Em um estudo em ratos Matczuk et al. (2016) verificaram que, o acúmulo de lipídios nas glândulas salivares ocorre conjuntamente com o curso de tempo da resistência à insulina, além disso, sua magnitude geralmente acompanha as alterações na concentração de glicose sérica. Ademais, a análise imuno-histoquímica revelou que essas gotas lipídicas são compostas principalmente de triglicerídeos (TG) que, provavelmente, se acumularam como consequência de sua geração aumentada e/ou utilização diminuída por um menor gasto calórico (180). Morris et al. (1992) descobriram que, com apenas duas semanas de diabetes induzido por estreptozotocina poderia levar ao acúmulo pronunciado de lipídios nas glândulas salivares, conforme confirmado pela avaliação histológica. As alterações mencionadas foram facilmente reversíveis após apenas uma semana de administração de insulina. Portanto, foi postulado que, o acúmulo pronunciado no conteúdo das glândulas salivares, principalmente de TG, não está apenas associado a um IMC elevado, mas também pode ser um sintoma clínico relevante da síndrome metabólica e/ou DMT2 (181).

A primeira hipótese nula da pesquisa foi que as taxas salivares de pacientes submetidos à CB são semelhantes às taxas de pacientes não submetidos à cirurgia. A hipótese nula não foi rejeitada, de acordo com o Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes, sendo a distribuição das taxas semelhantes entre os grupos STR ($p=0,269$), STE ($p=0,342$), SLS ($p=0,190$).

Entretanto, 100% ($n=31$ em ambos os grupos) da amostra apresentou hipossialia de glândulas salivares menores. No estudo de Vered *et al.* (2000) uma diminuição acentuada na fração do volume médio de células acinares seromucosas acompanhada por um menor volume das células acinares pode explicar as mudanças relacionadas à idade na secreção das glândulas menores labiais, sendo que, essas descobertas podem ter implicações importantes em relação às mudanças funcionais relacionadas à idade dessas glândulas, levando à diminuição da salivação e sensação de secura bucal (90).

No estudo de Eliasson *et al.* (2009) o objetivo foi testar a hipótese de que as secreções das glândulas salivares menores poderiam influenciar as queixas de secura bucal em indivíduos com baixas taxas de secreção de saliva total. Os resultados do estudo sugeriram que a saliva secretada pelas glândulas labiais podem afetar a sensação subjetiva de boca seca, tanto em indivíduos com fluxo de saliva total normal e subnormal (182).

No presente estudo, mais de 50% dos pacientes bariátricos relataram que sofriam de xerostomia, em comparação com o grupo controle, indo ao encontro dos dados dos estudos apresentados anteriormente (72, 90, 182). Entretanto, destes pacientes, a 16,1% relataram sintomas de forma leve e sem comprometimento da deglutição e fala ($p=0,009$). Essa diminuição na taxa de fluxo salivar tem uma influência indireta na qualidade da saliva, associada a uma redução de mucinas salivares o que pode afetar a propriedade de lubrificação da saliva (91).

Diante do exposto, a diminuição do fluxo salivar é um grande problema de saúde bucal em pacientes acometidos pela obesidade, uma vez que, outras condições deletérias podem se desenvolver devido ao desequilíbrio do pH, como uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de cárie dentária e piora das condições periodontais (25, 118).

A patogenicidade da erosão dentária e cárie é diretamente influenciada pela capacidade tampão e pelo conteúdo da saliva. A saliva ajuda a manter um reservatório constante de íons que ajudam a neutralizar o pH e prevenir a desmineralização (186).

Os três sistemas tampão presentes na saliva são o sistema de ácido carbônico/bicarbonato (o mais importante), o sistema de fosfato e o sistema de proteína. A quebra de proteínas por urease de origem bacteriana em ureia e amônia desempenha um papel na manutenção de um pH neutro na cavidade bucal (187).

No presente estudo 93,5% (n=29) do grupo dos indivíduos submetidos à CB apresentaram capacidade tampão inferior a 4,5. A capacidade tampão reduzida, além de trazer os prejuízos mencionados, nestes pacientes, a biocorrosão dentária pode ser pronunciada após a cirurgia bariátrica, uma vez que, pode ocorrer o aumento do refluxo gastroesofágico depois da operação (24, 188).

Na metanálise de Gu *et al.* (2019) objetivo do estudo foi investigar a relação entre cirurgia bariátrica *Sleeve*, o *Bypass* gástrico em Y-de-Roux e doença do refluxo gastroesofágico. Os resultados associaram a cirurgia *Sleeve* a um maior risco de refluxo do que a técnica *Bypass*, enfatizando que a cirurgia pode levar ao aparecimento ou agravamento do refluxo, sendo necessária a escolha cuidadosa do método cirúrgico de acordo com as condições clínicas prévias dos indivíduos acometidos pela obesidade (20).

No estudo de Knaš *et al.* (2015) a influência da obesidade grau III e a cirurgia bariátrica foram avaliadas na homeostase antioxidante/oxidante na saliva em repouso e estimulada. Alterações nas perturbações na homeostase foram observadas previamente à cirurgia e, a cirurgia bariátrica restaurou apenas o fluxo salivar não estimulado aos valores normais (122).

Em pacientes acometidos pela obesidade foi demonstrado que o tecido adiposo desenvolve um meio inflamatório, que leva ao estresse oxidativo (OS) devido a um grande aumento na formação de espécies reativas do oxigênio (EROs) por células imunes como parte da resposta imune. O estresse oxidativo é uma situação em que níveis cronicamente elevados de EROs levam a distúrbios no metabolismo celular e degradação de componentes celulares como lipídios, proteínas e DNA (183).

No estudo de Fejfer *et al.* (2017) o objetivo foi avaliar o efeito da cirurgia bariátrica no dano oxidativo na saliva total não estimulada (STR) e estimulada (STE). A modificação oxidativa dos componentes celulares foi maior na saliva estimulada de pacientes com obesidade grau III e uma modificação oxidativa diminuída de biomoléculas em saliva não estimulada e estimulada pode ser observada 6 meses após a cirurgia bariátrica, mas a perda de peso relacionada à cirurgia bariátrica não foi eficaz na recuperação do equilíbrio total (124).

A relação entre os marcadores de estresse oxidativo e a função secretora das glândulas salivares no curso da obesidade e seu tratamento ainda não foi extensivamente estudado, entretanto, é bem aceito que a glândula parótida humana produz saliva principalmente após estimulação, enquanto, a glândula submandibular fornece saliva não estimulada. Portanto, postula-se que, distúrbios do conteúdo ou secreção de saliva estimulada refletem anormalidades na função da glândula salivar parótida (169, 184).

No presente estudo, 41,9% (n=13) dos indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica apresentaram hipossalialia do fluxo salivar total estimulado (STE). O estresse oxidativo causado pela obesidade nas glândulas parótidas, previamente à cirurgia, pode justificar, em parte, a anormalidade da função dessa glândula salivar e a diminuição do fluxo salivar estimulado, mesmo após a cirurgia.

Em relação ao fluxo salivar total em repouso (STR), 57,6% (n=18) dos pacientes submetidos à cirurgia apresentaram hipossalialia parcial. Apesar da cirurgia bariátrica reduzir substancialmente o peso e, conseqüentemente, o acúmulo de lipídios nas glândulas salivares, as taxas totais dos fluxos salivares, tanto em repouso quanto sob estímulo, não foram totalmente reestabelecidas.

Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação às taxas dos fluxos salivares, esse resultado pode ser atribuído às alterações prévias das glândulas à cirurgia, bem como a diminuição do fluxo salivar com a idade. Affoo *et al.* (2015) atuaram em uma metanálise incluindo todos os trabalhos publicados sobre saliva e envelhecimento. 47 estudos foram selecionados e os autores relataram que as médias das taxas de fluxo de saliva estimulada foram significativamente menores em adultos mais velhos do que mais jovens (89).

No estudo de coorte de Moura-Grec *et al.* (2014), os resultados apontaram para um ligeiro aumento no fluxo salivar 6 meses após a cirurgia, mas não houve diferença estatisticamente significativa e, a média de idade dos pacientes avaliados era de 38 anos, inferior a da presente amostra estudada (189). Marsicano *et al.* (2001) constataram que o fluxo salivar foi reduzido em pacientes antes da cirurgia e aumentou após a mesma, no entanto, os pacientes continuaram a ter hipossalivação 3 meses após a cirurgia. Após 6 meses, o fluxo salivar voltou ao normal. Essa redução no fluxo salivar em pacientes antes da cirurgia e em pacientes recém-operados foi associada a melhora do diabetes (26), outro fator a ser associado à diminuição das taxas salivares (36).

Em relação à quantidade de medicações a diferença foi estatisticamente significativa em relação aos grupos ($p=0,029$), no qual, o grupo 58,1% do controle relatou não usar nenhuma medicação. 38,7% relataram utilizar de 2-3 remédios no grupo bariátricos e, 6,5% mais de seis ao dia. A polifarmácia nos senescentes tem sido relatada como uma condição frequente, sendo que, o uso de medicamentos inadequados e de alto risco podem induzir problemas relacionados ao tratamento medicamentoso, principalmente em idosos (193).

A hipossalivação e xerostomia induzida por medicamentos é um sintoma um frequente em pacientes mais velhos(93). Na metanálise conduzida por Tan *et al.* (2018), avaliou-se e quantificou-se o risco de boca seca induzida por medicamentos como efeito colateral em pessoas acima de 60 anos, sendo que, os resultados demonstraram que o uso de medicamentos foi significativamente associado à xerostomia e hipofunção da glândula salivar nessa população e, as classes terapêuticas usadas para incontinência urinária, antidepressivos e psicodélicos foram significativamente associados à xerostomia (194).

No estudo de Kogawa *et al.* (2015) o objetivo do estudo foi avaliar o efeito do DMT2 na função salivar de acordo com o *status* do controle glicêmico e subsequentemente comparação à concentração de cromogranina A e seu perfil genético. Os resultados do estudo apoiaram a proposta de que o DMT2 causaria anormalidades no funcionamento das glândulas salivares, além de uma associação entre os níveis plasmáticos e salivares de CgA e DMT2, além de sugerirem que polimorfismos da CgA poderiam estar associados com a hipofunção da glândula salivar (36).

A segunda hipótese nula da pesquisa foi que, os parâmetros clínicos periodontais de pacientes submetidos à CB são semelhantes aos parâmetros clínicos periodontais de indivíduos não submetidos à cirurgia.

A evolução da doença periodontal nos pacientes submetidos à CB ainda não é totalmente compreendida, uma vez que, as comorbidades associadas à obesidade são diminuídas, bem como a inflamação (12). No presente estudo, dos pacientes submetidos à CB 87% dos pacientes apresentavam um IMC normal, 67,2% apresentaram glicemia capilar abaixo de 99mg/dL.

A segunda hipótese nula foi rejeitada, de acordo com o Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes, na qual, a distribuição de sítios com NIC de 5-6mm e ≥ 7 mm foi estatisticamente significativa, $p=0,002$ e $p=0,031$ respectivamente,

no grupo dos indivíduos submetidos à cirurgia. Estes dados apontam para uma maior perda de inserção clínica destes indivíduos em relação ao controle.

Sítios com profundidade de sondagem ≤ 3 mm foram estatisticamente e significativamente menores do que o grupo controle ($p=0,004$) e, o NIC ≤ 3 mm foram igualmente menores no grupo bariátricos em relação ao controle. Estes dados demonstraram que um maior nível de inserção clínica foi estatisticamente menor no grupo dos indivíduos submetidos à cirurgia.

No atual estudo de Miranda dos Santos *et al.* (2019), no qual, foi conduzida uma revisão sistemática com metanálise revelou que, houve uma piora no nível de inserção clínica dos pacientes operados, sendo a hipótese nula de igualdade entre os grupos rejeitada (197). Sales-Peres *et al.* (2015) avaliaram a influência da cirurgia bariátrica na doença periodontal e, quantificaram as bactérias periodontopatogênicas em pacientes submetidos à cirurgia. A média da profundidade de sondagem e o nível de inserção clínica (NIC) aumentaram significativamente no período pós-operatório de 6 meses. Na presença de *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* e *P. intermedia* foram observados menores níveis de inserção clínica (27).

A desnutrição pós-operatória é extremamente rara após cirurgia restritiva (gastrectomia vertical (*Sleeve*)), embora possa ocorrer após a cirurgia de má absorção (*Bypass*) e, as deficiências de absorção de nutrientes como cálcio, ferro, ácido fólico e vitaminas B12, A, D, E e K podem resultar no desenvolvimento de doenças ósseas, como osteoporose e, possivelmente, o agravamento da periodontite (198). Dos pacientes submetidos à cirurgia, 83,9% relataram fazer uso de suplementação vitamínica após a CB, entretanto, a falta de acompanhamento nutricional periódico adequado pode favorecer danos aos tecidos periodontais.

No presente estudo, constatou-se que o grupo de paciente submetidos à CB apresentavam estatisticamente significativamente menor número de dentes ($p=0,004$) em comparação ao grupo controle. Os dados de estudo prévio de Weinberg *et al.* (2018), no qual, o número de restaurações e dentes perdidos aumentou significativamente nos pacientes após a cirurgia, apontando para o fato de que, os pacientes procuraram tratamento odontológico, no entanto, alguns procedimentos mais indicados foram as exodontias (200).

Os dados apresentaram que 90,3% ($n=28$) dos pacientes se submeteram à técnica cirúrgica *Bypass*, elencada como a técnica standard da cirúrgica (96). A técnica cirúrgica *Sleeve* foi realizada em 9,7% ($n=3$). O aumento da frequência de

ingestão de alimentos também pode ser relacionado ao desenvolvimento de gengivite e agravamento de doenças periodontais em indivíduos bariátricos devido a um aumento de acúmulo de biofilme dentário (27).

No presente estudo, o grupo dos pacientes submetidos à CB apresentou estatisticamente significativamente maior porcentagem de IPV em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). A diminuição das taxas dos fluxos salivares, aliada à inadequada remoção de biofilme dental podem justificar os dados encontrados.

No estudo de Gagan *et al.* (2015) os pacientes foram aconselhados quanto à modificação da dieta e ao regime de cuidados de saúde bucal, após cirurgia bariátrica, com um acompanhamento de 6 meses. Nenhuma intervenção cirúrgica periodontal foi realizada. A porcentagem de locais de sangramento e índice de placa foram significativamente reduzidos no pós-operatório em relação ao registro pré-cirúrgico (199), sendo assim, de acordo com os dados apresentados, mudanças positivas no estilo de vida afetam diretamente e positivamente estes pacientes.

Previamente à cirurgia bariátrica, no estado da obesidade, estudos relataram consistentemente baixos níveis de adiponectina e, demonstraram que fatores pró-inflamatórios incluindo citocinas como TNF- α e IL-6 - suprimem a produção da mesma pelos adipócitos (51, 53, 54). Uma correlação inversa entre adiponectina e os clássicos marcadores de inflamação, como a PCR e IL-6, foi observada em indivíduos acometidos pela obesidade e resistentes à insulina (particularmente na presença de adiposidade visceral) em que, uma inflamação crônica de baixo grau do tecido adiposo, com infiltração de macrófagos, é comumente observada (55), sendo essa condição exacerbada em idades mais avançadas (12).

No estudo de Suvan *et al.* (2011) o objetivo foi analisar os resultados de uma revisão sistemática e a associação entre sobrepeso ou obesidade (conforme definido pela Organização Mundial da Saúde) e periodontite. Os dados da metanálise apontaram uma probabilidade de 50% a 80% maior de ocorrência da periodontite em indivíduos acometidos pela obesidade em comparação com indivíduos que não o são (201).

Citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel crucial na relação entre periodontite, obesidade e doenças crônicas, na qual, essa associação é multidirecional (74). Foi postulado que a secreção de TNF- α pelo tecido adiposo desencadeado por LPS de bactérias periodontais Gram-negativas promove dislipidemia hepática e diminui a sensibilidade à insulina (202). O diabetes tipo 2 e a

diminuição da sensibilidade à insulina estão associados com a produção de produtos finais de glicação avançada (AGE), que desencadeiam a produção de citocinas inflamatórias, assim predisponente para doenças inflamatórias, como periodontite (203).

No estudo de Linden *et al.* (2008) o objetivo foi investigar a associação entre periodontite ou perda dentária em indivíduos de 60-70 anos e um nível alto ou baixo de proteína C-reativa (PCR). Os resultados demonstraram que houve uma associação entre a periodontite avançada e níveis elevados de PCR, medidos em dois momentos em um intervalo de 10 anos. Essa associação foi ajustada para vários fatores de risco para doença cardiovascular. Também houve uma associação entre altos níveis de perda dentária e PCR alta no grupo em questão (204), dados estes que corroboram com as associações apresentadas no presente estudo.

A terceira hipótese nula do presente estudo foi retida, na qual foi postulado que, a concentração de CgA de pacientes submetidos à CB é semelhante à concentração de CgA de pacientes não submetidos à cirurgia. As concentrações de CgA salivar pmol/mL foram correlacionadas com os parâmetros clínicos periodontais em toda a amostra, combinada a todos os grupos. As análises foram realizadas isoladamente no grupo bariátricos, controle e em toda amostra.

Embora mais trabalhos sejam necessários para elucidar os mecanismos subjacentes aos vários efeitos biológicos exercido pelo CgA e seus fragmentos, o conhecimento acumulado até o momento sugere que a presença dessas moléculas na circulação não é apenas um epifenômeno da atividade secretora das células, mas que elas podem ter uma função fisiológica. Desse modo, mudanças em seus níveis circulantes podem ter um papel fisiopatológico (125, 195). A este respeito, também é importante mencionar que as curvas de dose-resposta de CgA e seus fragmentos em ensaios biológicos na angiogênese e adesão celular são em forma de sino (196). Consequentemente, um aumento excessivo em seus níveis circulantes pode, paradoxalmente, levar a outros efeitos biológicos, por razões desconhecidas (195).

Apesar de concentrações semelhantes entre os grupos, níveis mais elevados da concentração e produção de CgA foram encontrados no presente estudo. A média de idade dos indivíduos estudados, bem como as condições clínicas prévias à cirurgia podem colaborar para um aumento progressivo destes níveis. A necessidade de coleta de dados em outros períodos, antecipadamente e posteriormente à cirurgia

bariátrica são necessárias para o melhor entendimento dos mecanismos subjacentes à perda de peso, bem como alterações bucais encontradas nestes indivíduos.

Uma correlação linear negativa e uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada no presente estudo, entre os valores da taxa STR ($r = -0,373$ e $p = 0,039$) e STE ($r = -0,485$ e $p = 0,006$) em relação à concentração de CgA pmol/mL, no grupo bariátricos, onde valores maiores de concentração de CgA foram correlacionados à menores taxas dos fluxos.

Esses dados apontam para uma maior expressão de CgA nestas condições, correlacionadas possivelmente à inflamação, presente nas glândulas salivares (90, 191), devido a uma idade maior dos pacientes avaliados, bem como à possível hipofunção das mesmas devido à DMT2 prévia à cirurgia, conforme corroboram com os dados do estudo de Kogawa *et al.* (2015) (36).

Devido aos seus efeitos na homeostase imunológica a catestatina (CST) e outros peptídeos derivados de CgA são alvos promissores para diagnóstico e terapia de doenças com componente inflamatório, como diabetes e periodontite (34, 36). Ao diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias, a CST pode suprimir respostas imunes inflamatórias e/ou pode promover a dissolução da inflamação. Como resultado, a catestatina pode prevenir estados crônicos de inflamação e inibir respostas inflamatórias exageradas normalmente levando ao dano tecidual (135, 192). Embora o CST exerça principalmente efeito anti-inflamatório, outros produtos de clivagem de CgA têm efeitos pró-inflamatórios opostos. Desequilíbrios nos níveis de peptídeos derivados da CgA circulantes podem, portanto, contribuir para várias doenças (125) e, possivelmente, hipofunção das glândulas salivares.

Os níveis salivares de CgA pmol/mL foram correlacionados com o NIC 5-6 mm ($r = 0,402$, $p = 0,001$) na qual, uma correlação linear positiva foi encontrada no grupo bariátricos. Uma correlação linear positiva entre os níveis salivares de CgA pmol/mL e o NIC ≥ 7 mm e uma diferença estatisticamente significativa foi observada, quando a análise foi realizada em toda a amostra ($r = 0,336$ e $p = 0,008$). Esses dados apontam para uma maior perda de inserção clínica positivamente correlacionada à maiores níveis de CgA.

Avaliações qualitativas e quantitativas com a caracterização de fragmentos de CgA em indivíduos saudáveis e nos pacientes submetidos à CB são necessários para avaliar completamente a função biológica da CgA e seu potencial diagnóstico e valores para o prognóstico. Entretanto, estudos já demonstraram que níveis mais altos

de CgA servem como biomarcadores de doenças inflamatórias, em processos de infecções bacterianas e fúngicas (149, 150, 195, 205). Os peptídeos antibacterianos são co-localizados com catecolaminas, podendo ser ativados durante o estresse (206, 207), desempenhando um papel como uma primeira barreira protetora contra a infecção bacteriana e, portanto, atuando como fatores da imunidade inata logo após a infecção e antes da indução e mobilização de um sistema imune adaptativo (208).

Poucos dados estão disponíveis acerca dos níveis normais de CgA salivar e seu tempo de resposta em humanos saudáveis. Estudos de coorte e longitudinais são necessários para maiores esclarecimentos sobre os valores considerados ideais para indicativos de saúde e doença.

No estudo de Kanamaru *et al.* (2006) o nível de controle (normal) salivar da CgA observado em indivíduos saudáveis foi de $1,71 \pm 0,15$ pmol/mL de proteína. O objetivo do presente estudo foi avaliar a resposta da CgA salivar associada ao estresse psicológico induzida por uma bateria de testes cognitivos realizadas em indivíduos saudáveis, em dias separados com 2 semanas de intervalos. Os níveis salivares da CgA aumentaram progressivamente nas semanas da avaliação e no decorrer dos exames.

Em relação à hipertensão, 83,9% dos pacientes submetidos à CB permaneceram hipertensos, destes, 67,6% relataram que a mesma melhorou após a cirurgia. No estudo de Mahata e Corti (2019) abordou a correlação entre a Cromogranina A e seus fragmentos na regulação cardiovascular, o qual descreveu que, níveis elevados de polipeptídeos relacionados à CgA, consistindo em moléculas de comprimento total e fragmentos, são detectados no sangue de pacientes que sofrem de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca, sendo a CgA é super expressa na hipertensão genética, enquanto a catestatina encontra-se diminuída (130).

No estudo de Kogawa *et al.* (2016), o objetivo do estudo foi avaliar o efeito do status de controle glicêmico em indivíduos com DMT2 e, em indicadores clínicos de saúde bucal, bem como compará-los às concentrações de cromogranina A plasmática e salivar entre indivíduos não diabéticos e pacientes com DMT2, explorando suas associações. Os resultados sugeriram que altas concentrações de CgA salivar estavam associadas a piores parâmetros periodontais e DMT2 e, que esta poderia estar relacionado à patogênese de ambas as doenças (152).

Investigações adicionais são necessárias para validar e estender os achados, avaliando indivíduos de outras idades ou em outros períodos após a cirurgia. Além disso, se a CgA salivar é válida como um preditor de periodontite permanece incerto, devido ao desenho transversal do estudo e a impossibilidade de determinar a casualidade. Em resumo, encontramos uma associação significativa entre níveis elevados de CgA salivar e piores níveis de inserção clínica nos pacientes. Nossos resultados sugerem que a CgA salivar é um biomarcador útil para avaliar, pelo menos em parte, a etiopatogenia da periodontite.

A utilização da CgA, como um biomarcador, em combinação com métodos tradicionais de diagnóstico, sendo um instrumento de medição adicional de progressão da doença periodontal ou do efeito do tratamento desta é um caminho atrativo. A análise de outros peptídeos derivados de CgA, atualmente, são alvos promissores para diagnóstico e terapia de doenças com componentes inflamatórios, uma vez que suprimem respostas imunes inflamatórias e/ou promovem a dissolução da inflamação.

Embora fragmentos de CgA exerçam principalmente efeito anti-inflamatório, outros produtos de clivagem de CgA têm efeitos pró-inflamatórios opostos. Desta forma, desequilíbrios nos níveis de peptídeos derivados da CgA circulantes podem, portanto, contribuir a progressão de doenças e, possivelmente, também hipofunção das glândulas salivares.

Os resultados demonstraram que níveis elevados de CgA foram associados à maiores perdas de inserção clínica em toda a amostra, bem como, associada à menores taxas de fluxos salivares. Desta forma, a análise quantitativa de fragmentos de CgA associados à inflamação em outros tipos de desenhos de estudo são de uma importância considerável, para elucidar o papel fisiopatológico desta proteína.

7 CONCLUSÕES

Perante os expostos, os resultados do presente estudo demonstraram que:

1. Dentre os parâmetros clínicos salivares, os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica apresentaram significativamente menor capacidade tampão em relação ao grupo controle. Uma maior prevalência de hipossaliva do fluxo salivar total estimulado (STE) e do fluxo da mucosa labial superior (SLS), que também foi verificado no grupo caso.
2. Os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica apresentaram piores condições periodontais do que o grupo controle
3. Não foi encontrado diferença estatisticamente significativa na concentração e produção de CgA salivar entre os grupos, porém os resultados demonstraram que níveis mais elevados de CgA foram associadas à menores taxas de fluxos salivares (STR e STE nos bariátricos e STE nos indivíduos controles).
4. Uma correlação positiva entre uma maior concentração de CgA salivar e uma maior perda de inserção clínica foi encontrada em toda amostra.
5. Os resultados sugerem que níveis elevados de CgA salivar podem estar relacionados, em parte, à patogênese da periodontite e hipofunção das glândulas salivares, elencando a mesma como potencial biomarcador em ambas as condições clínicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet (British edition)*. 2014;384(9945):766-81.
2. Rohde K, Keller M, La Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism, clinical and experimental*. 2019;92:37-50.
3. Peter GK. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404(6778):635.
4. Williams E, Mesidor M, Winters K, Dubbert P, Wyatt S. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Current Obesity Reports*. 2015;4(3):363-70.
5. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism, clinical and experimental*. 2019;92:6-10.
6. Chen J-H, Hales S, Ozanne S. DNA damage, cellular senescence and organismal ageing: causal or correlative? *Nucleic Acids Research*. 2007;35(22):7417-28.
7. Susan M Patterson , Cathal A Cadogan , Ngaire Kerse , Chris R Cardwell , Marie C Bradley , Cristin Ryan , et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people: A Cochrane review summary.: *Int. J. Nurs. Stud*; 2019. p. 84-6.
8. Jura M, Kozak LP. Obesity and related consequences to ageing. *AGE*. 2016;38(1):1-18.
9. Tchkonja T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, Van Deursen J, Lustgarten J, Scrbale H, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. Oxford, UK2010. p. 667-84.
10. Pérez LM, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Emanuele E, Lucia A, Gálvez BG. 'Adipaging': ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. *Journal of Physiology*. 2016;594(12):3187-207.
11. Jepsen S, Suvan J, Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontology 2000*. 2020;83(1):125-53.

12. Poehls J, Wassel C, Harris T, Havel P, Swarbrick MM, Cummings, Sr., et al. Association of adiponectin with mortality in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetologia*. 2009;52(4):591-5.
13. Poirier P, Auclair A. Role of Bariatric Surgery in Diabetes. *Current Cardiology Reports*. 2014;16(2):1-7.
14. Mosca AC, Xu F, Laguna L, Sarkar A. Aging-related changes in quantity and quality of saliva: Where do we stand in our understanding? *Journal of Texture Studies*. 2019;50(1):27.
15. Schwenger KJP, Alghamdi MM, Ghorbani Y, Jackson TD, Okrainec A, Allard JP. Hyposalivation is prevalent in bariatric patients but improves after surgery. *Surgery for obesity and related diseases*. 2020;16(10):1407-13.
16. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(14):1724-37.
17. Askarpour M, Khani D, Sheikhi A, Ghaedi E, Alizadeh S. Effect of Bariatric Surgery on Serum Inflammatory Factors of Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Surgery*. 2019;29(8):2631-47.
18. Noria SF, Grantcharov T. Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities.(Clinical report). *Canadian Journal of Surgery*. 2013;56(1):47.
19. Ul-Haq Z, Mackay DF, Fenwick E, Pell JP. Meta-analysis of the association between body mass index and health-related quality of life among adults, assessed by the SF-36. *Obesity*. 2013;21(3):E322-E7.
20. Gu L, Chen B, Du N, Fu R, Huang X, Mao F, et al. Relationship Between Bariatric Surgery and Gastroesophageal Reflux Disease: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity Surgery*. 2019;29(12):4105-13.
21. Hage M, El-Hajj Fuleihan G. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Osteoporosis International*. 2014;25(2):423-39.
22. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, Parikh NJ, Kapke A. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en- Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial. *Surgery for obesity and related diseases*. 2009;5(4):444-9.

23. de Moura-Grec PG, Marsicano J, Rodrigues L, Sales-Peres S. Alveolar bone loss and periodontal status in a bariatric patient: a brief review and case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012. p. 84-9.
24. Quintella MCM, Farias TMCP, Soutomaior JR, Casado BGDS, Leão RdS, Moraes SLDd. Relationship between bariatric surgery and dental erosion: a systematic review. *Surgery for obesity and related diseases*. 2020;16(9):1283-90.
25. Salgado-Peralvo AO, Mateos-Moreno MV, Arriba-Fuente L, García-Sánchez Á, Salgado-García A, Peralvo-García V, et al. Bariatric surgery as a risk factor in the development of dental caries: a systematic review. *Public Health*. 2018;155:26-34.
26. Marsicano JA, Sales-Peres A, Ceneviva R, de CS-PSH. Evaluation of oral health status and salivary flow rate in obese patients after bariatric surgery. *Eur J Dent*. 2012;6(2):191-7.
27. Sales-Peres S, de Moura-Grec PG, Yamashita J, Torres E, Dionisio T, Leite C, et al. Periodontal status and pathogenic bacteria after gastric bypass: a cohort study. *Journal Of Clinical Periodontology*. 2015;42(6):530-6.
28. Kayal RA. The Role of Osteoimmunology in Periodontal Disease. *BioMed Research International*. 2013;2013.
29. Bandyopadhyay GK, Mahata SK. Chromogranin A Regulation of Obesity and Peripheral Insulin Sensitivity.(Report)(Brief article). *Frontiers in Endocrinology*. 2017;8.
30. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2009;122(3):248-56.e5.
31. Zhang C, Rigbolt K, Petersen SL, Biehl Rudkjær LC, Schwahn U, Fernandez-Cachon ML, et al. The preprohormone expression profile of enteroendocrine cells following Roux- en- Y gastric bypass in rats. *Peptides (New York, NY : 1980)*. 2019;118.
32. Helle K, Metz-Boutigue M-H, Cerra M, Angelone T. Chromogranins: from discovery to current times. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2018;470(1):143-54.
33. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączyk M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, et al. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Archives of Medical Science : AMS*. 2016;12(1):1-9.

34. Hironaka M, Ansai T, Soh I, Ishisaka A, Awano S, Yoshida A, et al. Association between salivary levels of chromogranin A and periodontitis in older Japanese. *Biomedical Research-Tokyo*. 2008;29(3):125-30.
35. Haririan H, Bertl K, Laky M, Rausch WD, Böttcher M, Matejka M, et al. Salivary and Serum Chromogranin A and α -Amylase in Periodontal Health and Disease. *Journal of Periodontology*. 2012;83(10):1314-21.
36. Kogawa E, Grisi D, Falcão D, Amorim I, Rezende T, da Silva I, et al. Salivary function impairment in type 2 Diabetes patients associated with concentration and genetic polymorphisms of chromogranin A. *Clinical Oral Investigations*. 2016;20(8):2083-95.
37. Shigeyama C, Ansai T, Awano S, Soh I, Yoshida A, Hamasaki T, et al. Salivary levels of cortisol and chromogranin A in patients with dry mouth compared with age-matched controls. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics*. 2008;106(6):833-9.
38. Helle K, Corti A, Metz-Boutigue MH, Tota B. The endocrine role for chromogranin A: A prohormone for peptides with regulatory properties. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2007;64(22):2863-86.
39. Li R-F, Lu Z-F, Sun Y-N, Chen S-H, Yi Y-J, Zhang H-R, et al. Molecular Design, Structural Analysis and Antifungal Activity of Derivatives of Peptide CGA-N46. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*. 2016;8(3):319-26.
40. Aslam R, Atindehou M, Lavaux T, Haïkel Y, Schneider F, H. Metz-Boutigue M. Chromogranin A-Derived Peptides Are Involved in Innate Immunity. *Current Medicinal Chemistry*. 2012;19(24):4115-23.
41. Oussaada SM, van Galen KA, Cooman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, van Haelst MM, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism, clinical and experimental*. 2019;92:26-36.
42. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis.(Report). *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(5):288.
43. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet (British edition)*. 2011;378(9793):804-14.
44. Kaplan SA. Re: National, Regional, and Global Trends in Body-Mass Index Since 1980: Systematic Analysis of Health Examination Surveys and Epidemiological

Studies With 960 Country- Years and 9.1 Million Participants. *The Journal of urology*. 2011;186(5):1982-3.

45. Smith C. William Thomson and the creation of thermodynamics: 1840– 1855. *Archive for History of Exact Sciences*. 1977;16(3):231-88.

46. Levine JA. Non- exercise activity thermogenesis. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003;62(3):667-79.

47. Glaner MF. Índice de massa corporal como indicativo da gordura corporal comparado às dobras cutâneas. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2005;11(4):243-6.

48. Földi M, Farkas N, Kiss S, Zádori N, Vánca S, Szakó L, et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID- 19 patients: A systematic review and meta- analysis. *Obesity Reviews*. 2020;21(10):n/a-n/a.

49. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(5):911-9.

50. Bhupathiraju NS, Hu BF. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circulation Research*. 2016;118(11):1723-35.

51. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006;50(2):216-29.

52. Wang W, Seale P. Control of brown and beige fat development. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2016;17(11):691-702.

53. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica Chimica Acta*. 2007;380(1-2):24-30.

54. Geagea AG, Mallat S, Matar CF, Zerbe R, Filfili E, Francis M, et al. Adiponectin and Inflammation in Health and Disease: An Update. *Open Medicine Journal*. 2018;5(1):20-32.

55. Weisberg SP, Mccann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1796-808.

56. Warren WP, Martin GM, Jr. Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018;19(2):95.
57. Ghoshal K. Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(1):151.
58. Murray L, Reilly J, Choudhry M, Durnin J. A longitudinal study of changes in body composition and basal metabolism in physically active elderly men. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1996;72(3):215-8.
59. Cjk H. Mechanisms of changes in basal metabolism during ageing. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2000;54(S3):S77.
60. Roberts SB, Dallal GE. Energy requirements and aging. *Public Health Nutrition*. 2005;8(7a):1028-36.
61. Florez H, Troen BR. Fat and Inflammaging: A Dual Path to Unfitness in Elderly People? *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(3):558-60.
62. Mathus-Vliegen ME. Obesity and the Elderly. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012;46(7):533-44.
63. Han TS, Tajar A, Lean MEJ. Obesity and weight management in the elderly. *British Medical Bulletin*. 2011;97(1):169-96.
64. Roubenoff R. Sarcopenic Obesity: The Confluence of Two Epidemics. *Obesity Research*. 2004;12(6):887-8.
65. Oreopoulos A, Kalantar-Zadeh K, Sharma AM, Fonarow GC. The Obesity Paradox in the Elderly: Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Clinics in geriatric medicine*. 2009;25(4):643-59.
66. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CD, Kostense PJ, et al. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;77(5):1192-7.
67. Villareal DT, Banks M, Siener C, Sinacore DR, Klein S. Physical Frailty and Body Composition in Obese Elderly Men and Women. *Obesity Research*. 2004;12(6):913-20.

68. Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the C/EBP-alpha and GLUT4 genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. Regulations is coordinate and independent of protein synthesis. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(19):13580-4.
69. Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor- α . *Journal of Biological Chemistry*. 1991;266(32):21839-45.
70. Prpic J, Kuis D, Pezelj-Ribaric S. Obesity and Oral Health -- Is There an Association? *Collegium Antropologicum*. 2012;36(3):755-9.
71. Minty M, Canceil T, Serino M, Burcelin R, Tercé F, Blasco-Baque V. Oral microbiota- induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2019;20(4):449-59.
72. Roa I, del Sol M. Obesity, salivary glands and oral pathology/ Obesidad, glandulas salivares y patologia oral. *Colombia Medica*. 2018;49(4):280.
73. Denis FK, Panagiota GS, Panos NP. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1).
74. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, Inflammation, and Periodontal Disease. 2007. p. 400-9.
75. Deshpande N, Amrutiya M. Obesity and oral health - Is there a link? An observational study.(Original Article). *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2017;21(3):229.
76. Dietrich T, Garcia R. Associations between periodontal disease and systemic disease: Evaluating the strength of the evidence. *Journal Of Periodontology*. 2005;76(11):2175-84.
77. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri- Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*. 2018;89:S173-S82.
78. Chaffee BW, Weston SJ. Association Between Chronic Periodontal Disease and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology*. 2010;81(12):1708-24.

79. Loe H. PERIODONTAL- DISEASE - THE 6TH COMPLICATION OF DIABETES- MELLITUS. *Diabetes Care*. 1993;16(1):329-34.
80. Evanthia L, Panos NP. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(12):738.
81. Cardozo D, Hilgert J, Hashizume L, Stein A, Souto K, Meinhardt N, et al. Impact of Bariatric Surgery on the Oral Health of Patients with Morbid Obesity. *Obesity Surgery*. 2014;24(10):1812-6.
82. Carpenter GH. The Secretion, Components, and Properties of Saliva. *Annual Review of Food Science and Technology*. 2013;4(1):267-76.
83. Guo X, Zhang T, Shi L, Gong M, Jin J, Zhang Y, et al. The relationship between lipid phytochemicals, obesity and its related chronic diseases. *Food & Function*. 2018;9(12):6048-62.
84. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2018;45(9):730-46.
85. De Paula F, Teshima THN, Hsieh R, Souza MM, Nico MMS, Lourenco SV. Overview of Human Salivary Glands: Highlights of Morphology and Developing Processes. *The Anatomical Record*. 2017;300(7):1180-8.
86. Falcão DP, Leal SC, Vieira CN, Wolff A, Filgueira Galdino Almeida T, Nunes FDPES, et al. Sialometry of Upper Labial Minor Glands: A Clinical Approach by the Use of Weighing Method Schirmer's Test Strips Paper. *The Scientific World Journal*. 2014;2014:1-9.
87. Smith CH, Boland B, Daureeawoo Y, Donaldson E, Small K, Tuomainen J. Effect of Aging on Stimulated Salivary Flow in Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(5):805-8.
88. Fischer D, Ship J. Effect of age on variability of parotid salivary gland flow rates over time. *Age And Ageing*. 1999;28(6):557-61.
89. Affoo RH, Foley N, Garrick R, Siqueira WL, Martin RE. Meta- Analysis of Salivary Flow Rates in Young and Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(10):2142-51.

90. Vered M, Buchner A, Boldon P, Dayan D. Age- related histomorphometric changes in labial salivary glands with special reference to the Acinar component. *Experimental gerontology*. 2000;35(8):1075-84.
91. Chaudhury NMA, Proctor GB, Karlsson NG, Carpenter GH, Flowers SA. Reduced mucin- 7 (MUC7) sialylation and altered saliva rheology in Sjögren's syndrome associated oral dryness. *Molecular and Cellular Proteomics*. 2016;15(3):1048-59.
92. Scott J. Quantitative age changes in the histological structure of human submandibular salivary glands. *Archives of oral biology*. 1977;22(3):221,7-5,7.
93. Barbe A. Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management. *Drugs & Aging*. 2018;35(10):877-85.
94. Susmallian S, Raziell A, Barnea R, Paran H. Bariatric surgery in older adults: Should there be an age limit? *Medicine*. 2019;98(3):e13824.
95. Cunha JB, Fialho MCMP, Arruda SLM, Nobrega OT, Camargos EF. Clinical and Metabolic Improvement after Bariatric Surgery in Older Adults: A 6-Year Follow-Up.(Report). *The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2020;24(8):865.
96. Buchwald H. Consensus Conference Statement. Bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Surgery for obesity and related diseases*. 2005;1(3):371-81.
97. Phillips BT, Shikora SA. The history of metabolic and bariatric surgery: Development of standards for patient safety and efficacy. *Metabolism, clinical and experimental*. 2018;79:97-107.
98. Abbas M, Cumella L, Zhang Y, Choi J, Vemulapalli P, Melvin W, et al. Outcomes of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients Older than 60. *Obesity Surgery*. 2015;25(12):2251-6.
99. Garofalo F, Denis R, Pescarus R, Atlas H, Bacon SL, Garneau P. Long- term outcome after laparoscopic sleeve gastrectomy in patients over 65 years old: a retrospective analysis. *Surgery for obesity and related diseases*. 2017;13(1):1-6.
100. Batchelder AJ, Williams R, Sutton C, Khanna A. The evolution of minimally invasive bariatric surgery. *The Journal of surgical research*. 2013;183(2):559-66.

101. Wolfe MB, Kvach HE, Eckel HR. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circulation Research*. 2016;118(11):1844-55.
102. Buchwald H. A Bariatric Surgery Algorithm. *Obesity Surgery*. 2002;12(6):733-46.
103. Reis G, Savassi-Rocha P, Nogueira A, Lima M, de Carvalho S, Arantes V, et al. Histological esophagitis before and after surgical treatment of morbid obesity (Capella technique): A prospective study. *Obesity Surgery*. 2008;18(4):367-70.
104. Buchwald H. Bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients, health professionals, and third- party payers. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;200(4):593-604.
105. Kheirvari M, Dadkhah Nikroo N, Jaafarinejad H, Farsimadan M, Eshghjoo S, Hosseini S, et al. The advantages and disadvantages of sleeve gastrectomy; clinical laboratory to bedside review. *Heliyon*. 2020;6(2).
106. da Silva Azevedo ML, Silva NR, da Costa Cunha Mafra CA, Lins RDAU, Dantas EM, de Vasconcelos Gurgel BC, et al. Oral Health Implications of Bariatric Surgery in Morbidly Obese Patients: An Integrative Review. *Obesity Surgery*. 2020;30(4).
107. Zhao L, Zhang X, Shen Y, Fang X, Wang Y, Wang F. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta- analysis. 2015. p. 1081-93.
108. Bikram SB, Frederick CF, Timothy RS, Timothy RK. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(9):544.
109. Gletsu-Miller N, Wright B. Mineral Malnutrition Following Bariatric Surgery. *Advances In Nutrition*. 2013;4(5):506-17.
110. Stein SH, Livada R, Tipton DA. Re- evaluating the role of vitamin D in the periodontium. 2014. p. 545-53.
111. Geesin JC, Darr D, Kaufman R, Murad S, Pinnell SR. Ascorbic acid specifically increases type I and type III procollagen messenger RNA levels in human skin fibroblast. *J Invest Dermatol*. 1988;90(4):420-4. doi: 10.1111/523-747.ep12460849.
112. Rodríguez-Carmona Y, López-Alavez FJ, González-Garay AG, Solís-Galicia C, Meléndez G, Serralde-Zúñiga AE. Bone mineral density after bariatric surgery. A systematic review. *International journal of surgery (London, England)*. 2014;12(9):976-82.

113. McMillan A, Hicks J, Isabella C, Higa GM. A critical analysis of the (near) legendary status of vitamin D. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2012;7(1):103.
114. Miller G, Norris A, Fernandez A. Changes in Nutrients and Food Groups Intake Following Laparoscopic Roux- en- Y Gastric Bypass (RYGB). *Obesity Surgery*. 2014;24(11):1926-32.
115. Merchant AT. Plasma Vitamin C is Inversely Associated with Periodontitis. *The journal of evidence-based dental practice*. 2008;8(2):103-4.
116. Netto BDM, Moreira EAM, Patiño JSR, Benincá JP, Jordão AA, Fröde TS. Influence of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Vitamin C, Myeloperoxidase, and Oral Clinical Manifestations. *Nutrition in Clinical Practice*. 2012;27(1):114-21.
117. Centrella L, Boyd L. Oral Health of Postbariatric Surgery Recipients. *Bariatric surgical practice and patient care*. 2020;15(2):16-109.
118. Sales-Peres SHdC, Sales-Peres MdC, Ceneviva R, Bernabé E. Weight loss after bariatric surgery and periodontal changes: a 12- month prospective study. *Surgery for obesity and related diseases*. 2017;13(4):637-42.
119. Pataro AL, Cortelli SC, Abreu MHNG, Cortelli JR, Franco GCN, Aquino DR, et al. Frequency of periodontal pathogens and *Helicobacter pylori* in the mouths and stomachs of obese individuals submitted to bariatric surgery: a cross-sectional study. *Journal of Applied Oral Science*. 2016;24(3):229-38.
120. Balogh B, Somodi S, Tanyi M, Miszti C, Marton I, Kelentey B. Follow- up Study of Microflora Changes in Crevicular Gingival Fluid in Obese Subjects After Bariatric Surgery.(Report). *Obesity Surgery*. 2020;30(12):5157.
121. Hashizume L, Bastos L, Cardozo D, Hilgert J, Hugo F, Stein A, et al. Impact of Bariatric Surgery on the Saliva of Patients with Morbid Obesity. *Obesity Surgery*. 2015;25(8):1550-5.
122. Knaś M, Maciejczyk M, Sawicka K, Hady HR, Niczyporuk M, Ładny JR, et al. Impact of morbid obesity and bariatric surgery on antioxidant/oxidant balance of the unstimulated and stimulated human saliva. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2016;45(6):455-64.
123. Džunková M, Lipták R, Vlková B, Gardlík R, Čierny M, Moya A, et al. Salivary microbiome composition changes after bariatric surgery. *Scientific Reports*. 2020;10(1).

124. Fejfer K, Buczko P, Niczyporuk M, Ładny JR, Hady HR, Knaś M, et al. Oxidative Modification of Biomolecules in the Nonstimulated and Stimulated Saliva of Patients with Morbid Obesity Treated with Bariatric Surgery. *BioMed Research International*. 2017;2017.
125. Loh Y, Cheng Y, Mahata S, Corti A, Tota B. Chromogranin A and Derived Peptides in Health and Disease. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2012;48(2):347-56.
126. Bandyopadhyay GK, Vu CU, Gentile S, Lee H, Biswas N, Chi NW, et al. Catestatin (Chromogranin A 352-372) and novel effects on mobilization of fat from adipose tissue through regulation of adrenergic and leptin signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(27):23141-51.
127. Ghia J-E, Crenner F, Metz-Boutigue M-H, Aunis D, Angel F. Effects of a chromogranin- derived peptide (CgA 47– 66) in the writhing nociceptive response induced by acetic acid in rats. *Regulatory peptides*. 2004;119(3):199-207.
128. Briolat J, Wu S, Mahata S, Gonthier B, Bagnard D, Chasserot-Golaz S, et al. New antimicrobial activity for the catecholamine release-inhibitory peptide from chromogranin A. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2005;62(3):377-85.
129. Lugardon K, Raffner R, Goumon Y, Corti A, Delmas A, Bulet P, et al. Antibacterial and Antifungal Activities of Vasostatin-1, the N-terminal Fragment of Chromogranin A. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(15):10745-53.
130. Mahata SK, Corti A. Chromogranin A and its fragments in cardiovascular, immunometabolic, and cancer regulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019;1455(1):34-58.
131. Troger J, Theurl M, Kirchmair R, Pasqua T, Tota B, Angelone T, et al. Granin-derived peptides.(Report). *Progress in Neurobiology*. 2017;154:37.
132. Lugardon K, Chasserot-Golaz S, Kieffer A, Maget-Dana R, Nullans G, Kieffer B, et al. Structural and Biological Characterization of Chromofungin, the Antifungal Chromogranin A-(47- 66)-derived Peptide. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(38):35875-82.
133. Strub J-M, Goumon Y, Lugardon K, Capon C, Lopez M, Moniatte M, et al. Antibacterial Activity of Glycosylated and Phosphorylated Chromogranin A-derived Peptide 173-194 from Bovine Adrenal Medullary Chromaffin Granules. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(45):28533-40.

134. Zaet A, Dartevelle P, Daouad F, Ehlinger C, Quilès F, Francius G, et al. D-Cateslytin, a new antimicrobial peptide with therapeutic potential. *Scientific Reports*. 2017;7(1).
135. Bourebaba Y, Mularczyk M, Marycz K, Bourebaba L. Catestatin peptide of chromogranin A as a potential new target for several risk factors management in the course of metabolic syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;134.
136. Ying W, Mahata S, Bandyopadhyay GK, Zhou Z, Wollam J, Vu J, et al. Catestatin Inhibits Obesity-Induced Macrophage Infiltration and Inflammation in the Liver and Suppresses Hepatic Glucose Production, Leading to Improved Insulin Sensitivity. *Diabetes*. 2018;67(5):841-8.
137. Mohseni S, Emtenani S, Asoodeh A. Antioxidant properties of a human neuropeptide and its protective effect on free radical- induced DNA damage. *Journal of Peptide Science*. 2014;20(6).
138. Theurl M, Schgoer W, Albrecht K, Jeschke J, Egger M, Beer AGE, et al. The Neuropeptide Catestatin Acts As a Novel Angiogenic Cytokine via a Basic Fibroblast Growth Factor–Dependent Mechanism. *Circulation Research*. 2010;107(11):1326-35.
139. Gayen JR, Saberi M, Schenk S, Biswas N, Vaingankar SM, Cheung WW, et al. A novel pathway of insulin sensitivity in chromogranin A null mice. A crucial role for pancreastatin in glucose homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(42):28498-509.
140. González-Yanes C, Sánchez-Margalet V. Pancreastatin, a chromogranin A-derived peptide, inhibits leptin and enhances UCP-2 expression in isolated rat adipocytes. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)*. 2003;60(12):2749-56.
141. Sánchez-Margalet V, González-Yanes C, Najib S, Santos-Álvarez J. Metabolic effects and mechanism of action of the chromogranin A-derived peptide pancreastatin. *Regulatory peptides*. 2010;161(1-3):8-14.
142. DeLong T, Baker RL, He J, Barbour G, Bradley B, Haskins K. Diabetogenic T-Cell Clones Recognize an Altered Peptide of Chromogranin A. *Diabetes*. 2012;61(12):3239-46.
143. Li Y, Zhou L, Li Y, Zhang J, Guo B, Meng G, et al. Identification of autoreactive CD8+ T cell responses targeting chromogranin A in humanized NOD mice and type 1 diabetes patients. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2015;159(1):63-71.

144. Koshimizu H, Cawley NX, Kim T, Yergey AL, Loh YP. Serpinin: A Novel Chromogranin A-Derived, Secreted Peptide Up-Regulates Protease Nexin-1 Expression and Granule Biogenesis in Endocrine Cells. *Molecular Endocrinology*. 2011;25(5):732-44.
145. Fasciotto BH, Denny JC, Greeley Jr GH, Cohn DV. Processing of chromogranin A in the parathyroid: generation of parastatin- related peptides. *Peptides (New York, NY : 1980)*. 2000;21(9):1389-401.
146. Metz-Boutigue M-H, Goumon Y, Lugardon K, Strub J-M, Aunis D. Antibacterial Peptides Are Present in Chromaffin Cell Secretory Granules. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 1998;18(2):249-66.
147. Herold Z, Doleschall M, Kovesdi A, Patocs A, Omogyi A. Chromogranin - A and its role in the pathogenesis of diabetes mellitus: Chromogranina A i jej rola w patogenezie cukrzycy. *Endokrynologia Polska*. 2018;69(5):598-610.
148. Ratti S, Curnis F, Longhi R, Colombo B, Gasparri A, Magni F, et al. Structure-Activity Relationships of Chromogranin A in Cell Adhesion. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(38):29257-63.
149. Li R, Zhao J, Huang L, Yi Y, Li A, Li D, et al. Antimicrobial peptide CGA-N12 decreases the *Candida tropicalis* mitochondrial membrane potential via mitochondrial permeability transition pore. *Bioscience Reports*. 2020;40(5).
150. Shooshtarizadeh P, Zhang D, Chich J-F, Gasnier C, Schneider F, Haïkel Y, et al. The antimicrobial peptides derived from chromogranin/ secretogranin family, new actors of innate immunity. *Regulatory peptides*. 2010;165(1):102-10.
151. Saruta J, Tsukinoki K, Sasaguri K, Ishii H, Yasuda M, Osamura YR, et al. Expression and Localization of Chromogranin A Gene and Protein in Human Submandibular Gland. *Cells Tissues Organs*. 2005;180(4):237-44.
152. Kogawa EM, Grisi DC, Falcão DP, Amorim IA, Rezende TMB, Da Silva ICR, et al. Impact of glycemic control on oral health status in type 2 diabetes individuals and its association with salivary and plasma levels of chromogranin A. *Archives of oral biology*. 2016;62:10-9.
153. Mizuhashi F, Koide K, Toya S, Takahashi M, Mizuhashi R, Shimomura H. Levels of the antimicrobial proteins lactoferrin and chromogranin in the saliva of individuals with oral dryness. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2015;113(1):35-8.

154. Den R, Toda M, Nagasawa S, Kitamura K, Morimoto K. Circadian rhythm of human salivary chromogranin A. *Biomedical Research*. 2007;28(1):57-60.
155. Chevalier F, Hirtz C, Chay S, Cuisinier F, Sommerer N, Rossignol M, et al. Proteomic Studies of Saliva: A Proposal for a Standardized Handling of Clinical Samples. *Clinical Proteomics*. 2007;3(1-4):13-21.
156. Kogawa EM. Concentração e perfil genético da Cromogranina A e a sua correlação com os aspectos salivar, dental e status periodontal – Um estudo transversal em portadores de Diabetes Mellitus tipo 2. Brasília: Universidade de Brasília; 2015.
157. Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc*. 2008;139 Suppl:35s-40s.
158. Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res*. 1992;71(7):1363-9.
159. Lamanda A, Cheaib Z, Turgut MD, Lussi A. Protein Buffering in Model Systems and in Whole Human Saliva (Salivary Protein Buffering). *PLoS ONE*. 2007;2(2):e263.
160. Ainamo J, I B. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*; 1975. p. 229-35.
161. Chapple ILC, Mealey BL, Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri- Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*. 2018;89(s1):S74-S84.
162. Baskoro BD, Nugraha RA, Puspitawati R, Redjeki S. Effect of centrifugation at 7,000 g, 8,000 g, and 9,000 g on the salivary protein profile ≥ 30 kDa. *Journal of Physics: Conference Series*. 2017;884:012013.
163. Hornbeck PV. Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. *Curr Protoc Immunol*. 2015;110:2.1.-2.1.23.
164. Elias S, Delestre C, Courel M, Anouar Y, Montero-Hadjadje M. Chromogranin A as a Crucial Factor in the Sorting of Peptide Hormones to Secretory Granules. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2010;30(8):1189-95.

165. Van De Merbel NC. Protein quantification by LC–MS: a decade of progress through the pages of Bioanalysis. *Bioanalysis*. 2019;11(7):629-44.
166. Le Cessie S, Goeman JJ, Dekkers OM. Who is afraid of non-normal data? Choosing between parametric and non-parametric tests. *European Journal of Endocrinology*. 2020;182(2):E1-E3.
167. Sedgwick P. A comparison of parametric and non-parametric statistical tests. *BMJ (Online)*. 2015;350(apr17 1).
168. Cuevas-Córdoba B, Santiago-García J. Saliva: A Fluid of Study for OMICS. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*. 2014;18(2):87-97.
169. Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DT. Saliva diagnostics – Current views and directions. *Experimental Biology and Medicine*. 2017;242(5):459-72.
170. Al-Tarawneh SK, Border MB, Dibble CF, Bencharit S. Defining Salivary Biomarkers Using Mass Spectrometry-Based Proteomics: A Systematic Review. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*. 2011;15(6):353-61.
171. Chojnowska S, Baran T, Wilińska I, Sienicka P, Cabaj-Wiater I, Knaś M. Human saliva as a diagnostic material. *Advances in Medical Sciences*. 2018;63(1):185-91.
172. Zhang C-Z, Cheng X-Q, Li J-Y, Zhang P, Yi P, Xu X, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. *International Journal of Oral Science*. 2016;8(3):133-7.
173. Fleissig Y, Deutsch O, Reichenberg E, Redlich M, Zaks B, Palmon A, et al. Different proteomic protein patterns in saliva of Sjögren's syndrome patients. *Oral Diseases*. 2009;15(1):61-8.
174. Soares Nunes LA, Mussavira S, Sukumaran Bindhu O. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochemia Medica*. 2015;25(2):177-92.
175. Dawes C, Wong DTW. Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health. *Journal of Dental Research*. 2019;98(2):133-41.
176. Pappa E, Vougas K, Zoidakis J, Vastardis H. Proteomic advances in salivary diagnostics. *Biochimica et biophysica acta Proteins and proteomics*. 2020;1868(11).

177. Fuchs HF, Broderick RC, Harnsberger CR, Chang DC, Sandler BJ, Jacobsen GR, et al. Benefits of Bariatric Surgery Do Not Reach Obese Men. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2015;25(3):196-201.
178. Bal J, Ilonzo N, Adediji T, Leitman IM. Gender as a Deterministic Factor in Procedure Selection and Outcomes in Bariatric Surgery. *JLS : Journal of the Society of Laparoscopic & Robotic Surgeons*. 2021;25(1):e2020.00077.
179. Inoue S, Campfield LA, Bray GA. Comparison of metabolic alterations in hypothalamic and high fat diet-induced obesity. *Am J Physiol*. 1977;233(3):R162-8.
180. Matczuk J, Zalewska A, Łukaszuk B, Knaś M, Maciejczyk M, Garbowska M, et al. Insulin Resistance and Obesity Affect Lipid Profile in the Salivary Glands. *Journal of Diabetes Research*. 2016;2016.
181. Morris PA, Prout RES, Proctor GB, Garrett JR, Anderson LC. Lipid analysis of the major salivary glands in streptozotocin- diabetic rats and the effects of insulin treatment. *Archives of oral biology*. 1992;37(6):489-94.
182. Eliasson L, Birkhed D, Carlén A. Feeling of dry mouth in relation to whole and minor gland saliva secretion rate. *Archives of oral biology*. 2009;54(3):263-7.
183. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-biological interactions*. 2014;224:164-75.
184. Lamy E, Capela-Silva F, Tvarijonavičiute A. Research on Saliva Secretion and Composition. *BioMed Research International*. 2018;2018:1-2.
185. Kołodziej U, Maciejczyk M, Miąsko A, Matczuk J, Knaś M, Żukowski P, et al. Oxidative Modification in the Salivary Glands of High Fat-Diet Induced Insulin Resistant Rats. *Front Physiol*. 2017;8:20.
186. Farooq I, Bugshan A. The role of salivary contents and modern technologies in the remineralization of dental enamel: a narrative review. *F1000Research*. 2020;9:171.
187. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva
Die antioxidative Kapazität des Speichels
La capacité antioxydante de la salive. *Journal of Clinical Periodontology*. 2002;29(3):189-94.

188. Castilho AVSS, Foratori-Junior GA, Sales-Peres SHDC. BARIATRIC SURGERY IMPACT ON GASTROESOPHAGEAL REFLUX AND DENTAL WEAR: A SYSTEMATIC REVIEW. ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo). 2019;32(4).
189. Moura-Grec PG, Yamashita JM, Marsicano JA, Ceneviva R, Souza Leite CV, Brito GB, et al. Impact of bariatric surgery on oral health conditions: 6-months cohort study. International Dental Journal. 2014;64(3):144-9.
190. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable Gastric Banding and Conventional Therapy for Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2008;299(3):316-23.
191. Helle KB. Regulatory peptides from chromogranin A and secretogranin II: Putative modulators of cells and tissues involved in inflammatory conditions. Regulatory peptides. 2010;165(1):45-51.
192. Muntjewerff EM, Dunkel G, Nicolassen MJT, Mahata SK, Van den Bogaart G. Catestatin as a Target for Treatment of Inflammatory Diseases.(Report). Frontiers in Immunology. 2018;9.
193. Nascimento RCRMD, Álvares J, Guerra Junior AA, Gomes IC, Silveira MR, Costa EA, et al. Polypharmacy: a challenge for the primary health care of the Brazilian Unified Health System. Revista de Saúde Pública. 2017;51(suppl.2).
194. Tan ECK, Lexomboon D, Sandborgh-Englund G, Haasum Y, Johnell K. Medications That Cause Dry Mouth As an Adverse Effect in Older People: A Systematic Review and Metaanalysis. Journal of the American Geriatrics Society. 2018;66(1):76-84.
195. Corti A, Marcucci F, Bachetti T. Circulating chromogranin A and its fragments as diagnostic and prognostic disease markers. Pflügers Archiv - European Journal of Physiology. 2018;470(1):199-210.
196. Pasqua T, Corti A, Gentile S, Pochini L, Bianco M, Metz-Boutigue M-H, et al. Full-Length Human Chromogranin-A Cardioactivity: Myocardial, Coronary, and Stimulus-Induced Processing Evidence in Normotensive and Hypertensive Male Rat Hearts. Endocrinology. 2013;154(9):3353-65.
197. Dos Santos MCM, Pellizzer EP, Soutomaior JR, Casado BGDS, Luna Gomes JMd, Vasconcelos BCDE, et al. Clinical periodontal conditions in individuals after bariatric surgery: a systematic review and meta- analysis. Surgery for obesity and related diseases. 2019;15(10):1850-9.

198. Weideman T, Heuberger R. The Nutritional Status of the Bariatric Patient and Its Effect on Periodontal Disease. *Bariatric Surgical Practice and Patient Care*. 2013;8(4):161-5.
199. Gagan Rajesh J, Vijayendra Kumar J, Shrikant Vishnu D, Kanteshwari Iranagouda K, Rajesh K, Arun N, et al. Impact of Bariatric Surgery and Diet Modification on Periodontal Status: A Six Month Cohort Study. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2015;9(9):ZC43-ZC5.
200. Weinberg G, Bilder L, Pupko M, Mahajna A, Machtei E, Assalia A. Oral health status of patients before and after bariatric bariatric surgery. *Dentistry and Oral Health Care*. 2018;1(1):1-8.
201. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity Reviews*. 2011;12(5):e381-e404.
202. Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis [6]. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(7):482-3.
203. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A Proposed Model Linking Inflammation to Obesity, Diabetes, and Periodontal Infections. *Journal of Periodontology*. 2005;76(11 Suppl):2075-84.
204. Linden GJ, McClean K, Young I, Evans A, Kee F. Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35(9):741-7.
205. Metz-Boutigue MH, Kieffer AE, Goumon Y, Aunis D. Innate immunity: involvement of new neuropeptides. *Trends in microbiology (Regular ed)*. 2003;11(12):585-92.
206. Huang Y, Liu Z, Liu W, Yin C, Ci L, Zhao R, et al. Short communication: Salivary haptoglobin and chromogranin A as non- invasive markers during restraint stress in pigs. *Research in veterinary science*. 2017;114:27-30.
207. Kanamaru Y, Kikukawa A, Shimamura K. Salivary chromogranin-A as a marker of psychological stress during a cognitive test battery in humans. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*. 2006;9(3):127-31.
208. Metz-Boutigue MH, Goumon Y, Strub JM, Lugardon K, Aunis D. Antimicrobial Chromogranins and Proenkephalin-A— Derived Peptides. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;992(1):168-78.

PRESS RELEASE

Esse estudo visa a contribuir com dados e novas perspectivas de avaliação de pacientes, em processo de envelhecimento, que foram acometidos pela obesidade e submetidos à cirurgia bariátrica, tratamento que possui como objetivo a perda de peso e controle de comorbidades associadas à doença. Previamente à cirurgia alterações sistêmicas e bucais podem acarretar em diminuição do fluxo salivar, favorecendo a piora das condições periodontais e sensação de boca seca. Após a cirurgia, estas doenças podem evoluir, devido à má absorção dos alimentos e falta de acompanhamento profissional, sendo estas situações clínicas mais pronunciadas em pacientes de idades mais avançadas. As proteínas presentes na saliva, atualmente, fornecem informações valiosas acerca da origem e evolução das doenças, sendo um método de diagnóstico menos invasivo. Com os avanços nesta área, espera-se que novas estratégias de avaliação e acompanhamento desses pacientes possam ser estabelecidas bem como fornecer, através de uma análise à nível molecular, esclarecimentos sobre a piora das condições bucais que podem ocorrer nos indivíduos submetidos à cirurgia.

ANEXO A — Parecer Consubstanciado do CEP

Você está em: Público > Buscar Pesquisas Aprovadas > Detalhar Projeto de Pesquisa

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA**- DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título Público: AVALIAÇÃO CORPORAL DE PESSOAS IDOSAS SUBMETIDAS A CIRURGIA BARIÁTRICA
Pesquisador Responsável: Lincoln Agudo Oliveira Benito
Contato Público: Lincoln Agudo Oliveira Benito
Condições de saúde ou problemas estudados:
Descritores CID - Gerais:
Descritores CID - Específicos:
Descritores CID - da Intervenção:
Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP: 07/02/2017

**- DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE**

Nome da Instituição: PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE/FAC.CEILÂNDIA-UnB
Cidade: REGIÃO ADMINISTRATIVA DE CEILÂNDIA

- DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética Responsável: 5553 - Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/ FEPECS/ SES/ DF
Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP
Telefone: (61)2017-1145
E-mail: cep@fepecs.edu.br

- CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

- CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

[Voltar](#)

APÊNDICE A — TCLE



Universidade de Brasília



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA – UCB

Escola de Saúde e Medicina

Curso de Odontologia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

EU.....Identidade....., declaro que fui convidado(a), informado(a) e devidamente esclarecido(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado: ” **Avaliação corporal de pessoas idosas submetidas a cirurgia bariátrica**”, desenvolvido por Lincoln Agudo Oliveira Benito, Prof. Dra. Margô Gomes de Oliveira Karnikowski, Prof. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva, Prof. Daniel Oliveira Freire, quanto aos itens da resolução 196/96.

1. Fui informado (a) que esse projeto de pesquisa **analisará a mudança corporal e as alterações bucais em pessoas idosas submetidas a cirurgia bariátrica (CB) a pelo menos um (01) ano.**
2. Fui informado (a) que receberei os mais variados tipos de avaliação e orientação profissional, cujos objetivos compreendem os seguintes aspectos:
 - 2.1. Comparar minha condição de saúde bucal e sistêmica com os dos indivíduos saudáveis para estudo de pesquisa.
 - 2.2. Verificar se apresento algum problema nas gengivas de todos os meus dentes.
 - 2.3. Avaliar se apresento alguma alteração na saliva que possa estar relacionada com a sensação de boca seca.
 - 2.4. Verificar se existe alguma relação na alteração da quantidade de saliva e o nível de glicose no meu sangue.
 - 2.5. Avaliar a placa bacteriana encontrada nos meus dentes.
 - 2.6. Avaliar se no meu sangue apresenta diferenças de quantidade de proteínas em relação ao indivíduo saudável.
3. Fui informado (a) que nos meus dentes serão verificadas as medidas de profundidade do espaço que existe entre o dente e a gengiva, se existe sangramento na minha gengiva.
4. Foi informado (a) que receberei instruções e orientações para que eu aprenda a utilizar corretamente a escova e o fio dental.
5. Fui informado (a) que será feito a coleta da minha saliva para verificar se há alterações na quantidade de saliva produzida.



Universidade de Brasília

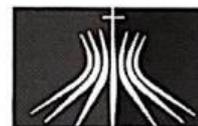


UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA – UCB
Escola de Saúde e Medicina
Curso de Odontologia

6. Fui esclarecido(a) ainda que não passarei por nenhuma intervenção de caráter traumático e que não terei desconfortos insuportáveis e nem riscos que possam ameaçar minha saúde.
7. Entendi que após ser selecionado e ter concordado em fazer essas avaliações, serei orientado e atendido por alunos e professores da Universidade Católica de Brasília que vão fazer o diagnóstico e acompanhamento, assim como o tratamento das doenças da minha boca.
8. Fui informado (a) que uma vez tendo sido diagnosticada alterações na minha condição bucal e na minha saliva receberei orientações específicas para controle e prevenção, além de ser incluído para o tratamento específico das alterações diagnosticadas.
9. Fui informado (a) que os pesquisadores responsabilizar-se-ão por qualquer dano que eu venha a sofrer no âmbito deste estudo e que posso optar por ter ou não acesso aos resultados do estudo.
10. Fui informado (a) também de que os mesmos vão prestar assistência caso qualquer resultado não esperado aconteça após o tratamento, providenciando outro tratamento mais adequado.
11. Fui informado (a) que os trabalhos não oferecem nenhum risco a minha saúde, e que não estarei em contato com quaisquer substâncias nocivas, e serei acompanhado por um profissional de saúde.
12. Entendi que os procedimentos que poderão me causar incômodo são: Exames que serão feitos na minha boca, coleta de saliva.
13. Entendi que os riscos que podem existir são os riscos que quaisquer pessoas estão sujeitas quando realizam tais procedimentos. Foi garantido que os danos previsíveis, tais como dor, inflamação e infecção serão evitadas.
14. Fui informado (a) que os riscos de contaminação serão minimizados através da limpeza e esterilização de todo o material que será utilizado em minha boca e uso de materiais descartáveis para a coleta das amostras de saliva, respeitando as normas de biossegurança.
15. Fui esclarecido que as dúvidas sobre o tratamento e resultados serão esclarecidas a qualquer momento deste estudo.
16. Tenho conhecimento de que meu consentimento não exclui a responsabilidade dos profissionais que trabalham na pesquisa.



Universidade de Brasília



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA – UCB

Escola de Saúde e Medicina

Curso de Odontologia

17. Autorizo para fins de pesquisa, o uso, a divulgação e a publicação de todos os dados e resultados obtidos do relatório geral da pesquisa, mantendo em absoluto sigilo minha identidade
18. Fui informado que não terei que pagar pelos atendimentos, que poderei me recusar a participar deste estudo ou retirar meu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao meu tratamento e atendimento.
19. Fui informado (a) de que poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone (61) 3325-4955, caso este Termo de Consentimento Livre Esclarecido não seja cumprido.
20. Fui também informado que poderei entrar em contato com os pesquisadores responsáveis por este estudo, Professora Evelyn Mikaela Kogawa, pelo telefone (61) 3356-9612 ou e-mail evelynk@ucb.br caso este Termo de Consentimento Livre Esclarecido não seja cumprido ou queira receber outros esclarecimentos.
21. Eu Concordo em participar deste estudo e cooperar com os profissionais envolvidos nesta pesquisa durante as consultas e procedimentos previstos que foram a mim explicados.
22. Receberei cópia desse Termo de Consentimento.

Declaro que após ser esclarecido pelo pesquisador a respeito da pesquisa, consinto voluntariamente em participar desta pesquisa.

Brasília.....de.....20....

Nome:.....

RG:.....Data de nascimento:...../...../.....Sexo M() F()

Endereço:.....nº.....Apto:.....

Bairro:.....cidade:.....CEP:.....Tel:.....

.....
Assinatura do declarante



Universidade de Brasília



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA – UCB
Escola de Saúde e Medicina
Curso de Odontologia

Representante legal:.....

Natureza do declarante

Nome:.....

RG:.....Data de nascimento:...../...../.....Sexo M() F()

Endereço:.....nº.....Apto:.....

Bairro:.....cidade:.....CEP:.....Tel:.....

.....
Assinatura do declarante

Declaração do pesquisador

Declaro, para fins da realização da pesquisa, que cumprirei todas as exigências acima, na qual obtive de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do declarante acima, qualificado para a realização desta pesquisa.

Evelyn Mikaela Kogawa

Pesquisadora responsável

APÊNDICE B – Questionário de saúde geral e bucal

Dados Clínicos		
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE		
Nome:		
Data de nascimento: / /	Naturalidade:	
Estado civil:	RG:	
Grau de escolaridade:	Ocupação:	
Endereço:		
Bairro:	Cidade:	CEP:
Telefones para contato:		
Cirurgia bariátrica há quanto tempo:	Tipo de cirurgia:	
Após a cirurgia bariátrica, deixou de ser:		
Diabético (1) Sim (2) Não.		
Se não deixou de ser, o controle diabetes melhorou após a CB? (1) Sim (2) Não		
Hipertenso (1) Sim (2) Não		
Se não deixou de ser, o controle da pressão melhorou após a CB? (1) Sim (2) Não		
Gênero: (1) masculino (2) feminino		
Idade: (0) 10 a 20 anos (1) 21 a 30 anos (2) 31 a 40 anos (3) 40 a 50 anos (4) 51 a 60 anos (5) mais de 61 anos		
() Diabetes tipo 1 () Diabetes tipo 2 há qto tempo? _____		
() Síndrome de Sjogren Primária () Síndrome de Sjogren Secundária		
HÁBITOS		
Tabagista (0) não (1) sim (3) ex-fumante		
Há quanto tempo? (0) Menos de um ano (1) de 1 ano a 2 anos (2) mais de 2 anos		
Etilista (0) não (1) sim (3) ex-etilista		
Há quanto tempo? ____anos		
HISTÓRIA DA DOENÇA		
Há quanto tempo tem o diagnóstico da doença?		
(0) Menos de um ano (1) de 1 ano a 2 anos (2) mais de 2 anos		
Doenças/complicações concomitantes:		
() Hipertensão arterial	() Depressão/ ansiedade	() Fibromialgia
() Dislipidemia	() Coma hiperosmolar	() Disfunção erétil ou secura vaginal
() Obesidade: IMC _____		
() Retinopatia: _____		
() Nefropatia: _____		
() Neuropatia: _____		
() Amputação: _____		
() Artralgia ou mialgia		
() Disfagia ou dispepsia		
() Outras: _____		
Tratamento medicamentoso:		
Medicação	Dose	Tempo de uso

Nos lábios: (0) não (1) sim	Intensidade: (0) fraca (1) media (2) forte
Faz Uso de medicação para aliviar ou tratar os sintomas de boca seca? (0) Não (1) Sim	Dose:
Qual?	

Principais sintomas oculares associados com alterações do funcionamento de glândulas lacrimais:	
Apresenta sensação seca nos olhos? (0) Não (1) Sim	Há quanto tempo? (0) de 0 mês a 6 meses (1) de 7 meses a 1 ano (2) mais de 1 ano
Apresenta a sensação de que tem areia nos olhos? (0) Não (1) Sim	Há quanto tempo? (0) de 0 mês a 6 meses (1) de 7 meses a 1 ano (2) mais de 1 ano
Apresenta irritações oculares, olhos vermelhos e dolorosos? (0) Não (1) Sim	Com que frequência? (0) sempre (1) algumas vezes (2) raramente
Tem sensação de peso nos olhos ou dificuldade de piscar? (0) Não (1) Sim	Com que frequência? (0) sempre (1) algumas vezes (2) raramente
Tem dificuldade de enxergar com muita luz (fotofobia)? (0) Não (1) Sim	Com que frequência? (0) sempre (1) algumas vezes (2) raramente
Apresenta diminuição da acuidade visual (miopia/hipermetropia)? (0) Não (1) Sim	Há quanto tempo? (0) de 0 mês a 6 meses (1) de 7 meses a 1 ano (2) mais de 1 ano
Usa colírio lubrificante mais de 3 vezes ao dia? (0) Não (1) Sim	

Principais sintomas de alteração de pele (xerodermia)	
Apresenta ressecamento da pele? (0) Não (1) Sim	Há quanto tempo? (0) de 0 mês a 6 meses (1) de 7 meses a 1 ano (2) mais de 1 ano
Tem sensação de coceira ou prurido na pele?	(0) não (1) sim Intensidade: (0) fraca (1) media (2) forte
Apresenta lesões de pele como fissuras ou mancha vermelhas? (0) Não (1) Sim	Com que frequência? (0) sempre (1) algumas vezes (2) raramente

Principais sintomas de neuropatias distais	
Apresenta sensação de formigamento ou dormência em alguma parte do corpo?	(0) Não (1) Sim Onde? Com que frequência? (0) sempre (1) algumas vezes (2) raramente
Apresenta maior sensação de dor nos membros inferiores?	(0) Não (1) Sim Em qual parte? Com que frequência? (0) sempre (1) algumas vezes (2) raramente
Apresenta diminuição ou ausência da transpiração?	(0) Não (1) Sim Há quanto tempo? (0) de 0 mês a 6 meses (1) de 7 a 1 ano (2) mais de 1 ano
Apresenta alguma alteração no seu desempenho sexual?	(0) Não (1) Sim Qual? Há quanto tempo? (0) de 0 mês a 6 meses (1) de 7 a 1 ano (2) mais de 1 ano

1. Marque a dificuldade que você tem para falar devido à secura

(0) _____ (10)
Não é difícil Muito difícil

2. Marque a dificuldade que você tem para engolir devido à secura

(0) _____ (10)
Não é difícil Muito difícil

3. Marque a quantidade de saliva na sua boca

(0) _____ (10)
Muita saliva Nenhuma saliva

4. Marque a secura da sua boca

(0) _____ (10)
Não é seca Muito seca

5. Marque a secura da sua garganta

(0) _____ (10)
Não é seca Muito seca

6. Marque a secura dos seus lábios

(0) _____ (10)
Não são secos Muito secos

7. Marque a secura da sua língua

(0) _____ (10)
Não é seca Muito seca

8. Marque o grau da sua sede

(0) _____ (10)
Não sinto sede Sinto muita sede

