



**CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS**  
**CURSO DE ODONTOLOGIA**

**LIANA FALCÃO LOPES**

**INFLUÊNCIA DO USO DE METFORMINA EM PARÂMETROS ÓSSEOS  
MANDIBULARES RELACIONADOS À DENSIDADE ÓSSEA: ESTUDO  
DE COORTE RETROSPECTIVO**

**FORTALEZA**

**2024**

LIANA FALCÃO LOPES

INFLUÊNCIA DO USO DE METFORMINA EM PARÂMETROS ÓSSEOS  
MANDIBULARES RELACIONADOS À DENSIDADE ÓSSEA: ESTUDO  
DE COORTE RETROSPECTIVO

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)  
apresentado ao curso de Odontologia do  
Centro Universitário Christus, como  
requisito parcial para obtenção do título  
de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio  
de Barros Silva

FORTALEZA

2024

Ficha catalográfica elaborada por Antonia Karine Paz Brito - Bibliotecária -  
CRB 3/1727

L864i      Lopes, Liana Falcão.  
              Influência do uso de metformina em parâmetros ósseos mandibulares  
              relacionados à densidade óssea: estudo de coorte retrospectivo / Liana  
              Falcão Lopes. – 2024.

43 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Centro  
Universitário Christus – Unichristus, Curso de Odontologia,  
Fortaleza, 2024.

Orientação: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva.

1. Mandíbula. 2. Diabetes Mellitus. 3. Radiografia. I. Título.

CDD 617.6

LIANA FALCÃO LOPES

INFLUÊNCIA DO USO DE METFORMINA EM PARÂMETROS ÓSSEOS  
MANDIBULARES RELACIONADOS À DENSIDADE ÓSSEA: ESTUDO  
DE COORTE RETROSPECTIVO

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)  
apresentado ao curso de Odontologia do  
Centro Universitário Christus, como  
requisito parcial para obtenção do título  
de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio  
de Barros Silva

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva (Orientador)  
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

---

Prof. Dr. Edson Luiz Cetira Filho  
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

---

Prof. Dr. Cássia Emanuella Nóbrega Malta  
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Dedico este trabalho a Deus, que me presenteou com o dom de cuidar. A Neully e Edmo, meus pais, que são a base do meu sonho e a força em meu caminho. E ao Evando, meu companheiro e apoio constante.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, quero expressar minha profunda gratidão a Deus, por ser a minha fonte de sabedoria e força em todos os momentos desta jornada. Através D'Ele eu pude superar os desafios e chegar até aqui, pois meu dom e vocação vem D'Ele.

Agradeço imensamente à minha família, principalmente aos meus pais Neully e Edmo, que sempre me apoiaram e acreditaram em mim em todos os momentos. O amor e o incentivo deles foram fundamentais para que eu pudesse concluir esta etapa. Ao meu companheiro de vida, Evando, que esteve comigo em todos os momentos dessa trajetória, vibrando cada vitória, sendo abrigo em cada momento desafiador, me incentivando e acreditando no meu potencial.

Aos meus amigos, sou grata pelo suporte, pelas conversas e por todos os momentos de descontração que tornaram essa caminhada mais leve, linda e prazerosa. Vocês são parte importante da minha história e do meu coração.

Um agradecimento especial ao meu orientador, Paulo Goberlânio, pela orientação, paciência, dedicação e humildade ao longo do desenvolvimento deste TCC. Sua experiência e talento foram essenciais para que eu pudesse desenvolver este trabalho com qualidade. Seu jeito alegre e leve tornou o processo muito mais fácil.

Agradeço também a todos os professores que contribuíram para a minha formação acadêmica. Cada um de vocês deixou uma marca significativa em meu aprendizado e crescimento pessoal.

Por fim, gostaria de reconhecer os funcionários da instituição, que sempre estiveram dispostos a me ajudar e tornaram não só a pesquisa mais acessível, mas meus dias mais felizes.

"Um sorriso é a curva que endireita tudo."

Phyllis Diller

## RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é caracterizado por hiperglicemia crônica, causado pela insuficiência completa ou parcial da secreção e/ou ação da insulina, sendo o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) a forma mais comum, representando 90% a 95% de todos os pacientes diabéticos. Para o tratamento da DM2 a metformina é a terapia de primeira linha, devido aos seus fortes efeitos redutores da glicose, perfil de segurança bem estabelecido e possuir baixo custo. Além disso, alguns estudos sugerem que essa droga pode prevenir a perda óssea. Logo esse estudo teve o objetivo de avaliar a influência do tratamento com metformina em parâmetros ósseos mandibulares relacionados à densidade óssea. Para isso, foi feito um estudo de coorte retrospectivo no qual foram analisadas e medidas radiografias de pacientes que fazem uso da metformina, comparando com pacientes que não utilizam a droga, na proporção de 2:1 (60 não expostos e 30 expostos), pareadas por sexo e idade. Foram avaliados os seguintes índices mandibulares direito e esquerdo: (A) Altura do córtex mandibular; (SB) Altura da margem superior do forame mental à margem inferior da mandíbula; (IB) Altura da margem inferior do forame mental à margem inferior da mandíbula; (C) Altura do centro do forame mentoniano até a margem inferior da mandíbula; (D) Altura da crista óssea até a margem inferior da mandíbula; (s-PMI) Índice mandibular panorâmico superior – razão entre A e SB; (i-PMI) Índice mandibular panorâmico inferior – razão entre A e IB; (ABR) Índice de reabsorção óssea alveolar – relação entre D e C. Os dados foram comparados por meio dos testes t de Student e correlação de Pearson (SPSS v20.0), adotando uma confiança de 95%. A metformina mostrou estar associada a diferenças significativas nas medidas radiomorfométricas, resultando em uma menor medida tanto no lado esquerdo ( $p=0,041$ ) quanto na média dos lados ( $p=0,048$ ). Quando os pacientes foram categorizados por idade, os do grupo metformina entre 41-60 apresentaram aumento das medidas i-PMI ( $p=0,015$ ) e s-PMI ( $p=0,029$ ) do lado direito e da média dos lados direito e esquerdo da medida i-PMI ( $p=0,030$ ). As mulheres apresentaram melhorias estatisticamente significativas em comparação com os homens, nas medidas do lado esquerdo ( $p=0,044$ ) e também na média dos lados direito e esquerdo ( $p=0,032$ ) demonstrando a importância de considerar fatores como o gênero e idade. Em pacientes com molares inferiores ausentes, as proporções foram significativamente maiores entre usuários de metformina nas medidas i-PMI ( $p=0,016$ ) e s-PMI ( $p=0,049$ ), indicando uma relação entre a ausência dentária e os efeitos do medicamento. Ademais, houve correlação significativa inversa entre a média dos lados direito e esquerdo da medida ABR e o tempo de uso de metformina ( $p=0,026$ ,  $r=0,466$ ), esquerdo ( $p=0,005$ ,  $r=-0,646$ ) e média dos lados direito e esquerdo ( $p=0,006$ ,  $r=0,632$ ). Entre 20-40 anos de idade, houve correlação entre o tempo de uso de metformina e a medida IB ( $p=0,037$ ,  $r=-0,901$ ) e i-PMI ( $p=0,044$ ,  $r=0,888$ ). Portanto, além de seu papel no controle glicêmico, a metformina pode ter implicações na proteção óssea, entretanto mais pesquisas são necessárias.

**Palavras-chaves:** Mandíbula; Diabetes Mellitus; Radiografia.

## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is characterized by chronic hyperglycemia caused by complete or partial insufficiency of insulin deficiency and/or action, with type 2 diabetes mellitus (DM2) being the most common form, accounting for 90% to 95% of all diabetic patients. Metformin is a first-line therapy for the treatment of DM2 due to its strong glucose-lowering effects, well-established safety profile, and low cost. In addition, some studies suggest that this drug can prevent bone loss. Therefore, this study aimed to evaluate the influence of metformin treatment on mandibular bone parameters related to bone density. For this purpose, a retrospective cohort study was conducted in which radiographic measurements were verified in patients using metformin, compared with patients who did not use the drug, in a 2:1 ratio (60 non-exposed and 30 exposed), matched by sex and age. The following right and left mandibular indices were evaluated: (A) Height of the mandibular cortex; (SB) Height from the upper margin of the mental foramen to the lower margin of the mandible; (IB) Height from the lower margin of the mental foramen to the lower margin of the mandible; (C) Height from the center of the mental foramen to the lower margin of the mandible; (D) Height from the bone crest to the lower margin of the mandible; (s-PMI) Upper mandibular panoramic index – ratio between A and SB; (i-PMI) Lower mandibular panoramic index – ratio between A and IB; (ABR) Alveolar bone resorption index – ratio between D and C. Data were compared using Student's and Pearson's transparent tests (SPSS v20.0), adopting a 95% confidence level. Measurements from the right and left sides were compared using the Kolmogorov-Sminorv test. Metformin was shown to be associated with significant differences in radiomorphometric measurements, resulting in a lower measurement on both the left side ( $p=0.041$ ) and the mean of the sides ( $p=0.048$ ). When patients were categorized by age, the metformin group between 41-60 showed an increase in the i-PMI ( $p=0.015$ ) and s-PMI ( $p=0.029$ ) measurements on the right side and in the mean of the right and left sides of the i-PMI measurement ( $p=0.030$ ). Women had statistically significant improvements compared to men, in the measurements on the left side ( $p=0.044$ ) and also in the mean of the right and left sides ( $p=0.032$ ) demonstrating the importance of considering factors such as gender and age. Furthermore, in patients with missing lower molars, the proportions were significantly higher among metformin users in both i-PMI ( $p=0.016$ ) and s-PMI ( $p=0.049$ ), reducing the relationship between missing teeth and the effects of the medication. Furthermore, there was a significant inverse correlation between the mean of the right and left sides of the ABR measurement and the time of metformin use ( $p=0.026$ ,  $r=0.466$ ), left ( $p=0.005$ ,  $r=-0.646$ ) and mean of the right sides and left ( $p=0.006$ ,  $r=0.632$ ). Between 20-40 years of age, there was a correlation between the time of metformin use and the IB measurement ( $p=0.037$ ,  $r=-0.901$ ) and i-PMI ( $p=0.044$ ,  $r=0.888$ ). Therefore, in addition to its role in glycemic control, metformin may have implications for bone protection, although further research is warranted.

**Keywords:** Mandible; Diabetes Mellitus; Radiography.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 - Modelo de coleta de dados dos índices radiomorfométricos.....	22
--	----

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Perfil radiomorfométricos de pacientes usuários e não usuários de metformina.....	24
Tabela 2 – Influência do sexo no perfil radiomorfométricos de pacientes usuários e não usuários de metformina.....	25
Tabela 3 – Influência da idade no perfil radiomorfométricos de pacientes usuários e não usuários de metformina.....	26
Tabela 4 – Influência de ausências de dentes inferiores no perfil radiomorfométricos de pacientes usuários e não usuários de metformina.....	28
Tabela 5 – Influência do tempo de uso de metformina nas medidas radiomorfométricas de usuários de metformina.....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
Índice A	Altura do córtex mandibular
Índice SB	Altura da margem superior do forame mentual à margem inferior da mandíbula;
Índice IB	Altura da margem inferior do forame mentual à margem inferior da mandíbula;
Índice C	Altura do centro do forame mentoniano até a margem inferior da mandíbula;
Índice D	Altura da crista óssea até a margem inferior da mandíbula;
Índice s-PMI	Índice mandibular panorâmico superior – razão entre A e SB;
Índice i-PMI	Índice mandibular panorâmico inferior – razão entre A e IB;
Índice ABR	Índice de reabsorção óssea alveolar – relação entre D e C.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	15
<b>2.1 Objetivo Geral</b> .....	15
<b>2.2 Objetivos Específicos</b> .....	15
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	16
<b>3.1 Diabetes Mellitus</b> .....	16
<i>3.1.1 Diabetes Mellitus tipo I</i> .....	16
<i>3.1.2 Diabetes Mellitus tipo II</i> .....	16
<i>3.1.3 Pré- Diabetes</i> .....	17
<i>3.1.4 Diabetes Gestacional</i> .....	17
<i>3.1.5 Outros tipos específicos do Diabetes Mellitus</i> .....	17
<i>3.1.5.1 Defeitos genéticos da célula <math>\beta</math>.</i> .....	17
<i>3.1.5.2 Defeitos genéticos na ação da insulina.</i> .....	18
<i>3.1.5.3 Doenças do pâncreas exócrino.</i> .....	18
<i>3.1.5.4 Endocrinopatias.</i> .....	18
<i>3.1.5.5 Diabetes induzido por medicamentos ou produtos químicos.</i> .....	18
<i>3.1.5.6 Infecções.</i> .....	18
<b>3.2 Metformina</b> .....	19
<i>3.2.1 Mecanismos de ação</i> .....	19
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	21
<b>4.1 Desenho do Estudo</b> .....	21
<b>4.2 Delineamento amostral e critérios de inclusão e exclusão</b> .....	21
<b>4.3 Coleta de dados</b> .....	21
<b>4.4 Índices radiomorfométricos</b> .....	21
<b>4.5 Controle de viés</b> .....	23
<b>4.6 Análise Estatística</b> .....	23

<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>24</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>32</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>35</b>
<b>APÊNDICE A - Formulário de coleta de dados .....</b>	<b>37</b>
<b>ANEXO A - Parecer CEP .....</b>	<b>38</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo a American Diabetes Association, o diabetes é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos. A hiperglicemia crônica do diabetes está associada a danos a longo prazo, disfunção e falência de diferentes órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. A diabetes tipo 1, a causa é uma deficiência absoluta de secreção de insulina. Indivíduos com maior risco de desenvolver esse tipo de diabetes podem frequentemente ser identificados por evidências sorológicas de um processo patológico autoimune ocorrendo nas ilhotas pancreáticas e por marcadores genéticos. Na outra categoria, muito mais prevalente, diabetes tipo 2, a causa é uma combinação de resistência à ação da insulina e uma resposta de secreção de insulina compensatória inadequada.

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica grave e comum resultante de uma complexa interação herança-ambiente, juntamente com outros fatores de risco, como obesidade e estilo de vida sedentário. Os sintomas de hiperglicemia acentuada incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, às vezes com polifagia e visão turva. O comprometimento do crescimento e a suscetibilidade a certas infecções também podem acompanhar a hiperglicemia crônica. As consequências agudas e fatais do diabetes não controlado são hiperglicemia com cetoacidose ou síndrome hiperosmolar não cetótica. A longo prazo, as complicações incluem retinopatia com possível perda de visão; nefropatia levando a insuficiência renal; neuropatia periférica com risco de úlceras nos pés, amputações e articulações de Charcot; e neuropatia autonômica causando sintomas gastrointestinais, geniturinários e cardiovasculares e disfunção sexual. Pacientes com diabetes têm uma incidência aumentada de doença cardiovascular aterosclerótica, arterial periférica e cerebrovascular. Hipertensão e anormalidades do metabolismo das lipoproteínas são frequentemente encontradas em pessoas com diabetes (Yanling et al., 2014).

Nesse sentido, a metformina é a terapia de primeira linha para o tratamento do diabetes tipo 2 (DM2), por possuir fortes efeitos redutores da glicose, perfil de segurança bem estabelecido e um custo relativamente baixo. A metformina inibe a gliconeogênese e a glicogenólise, reduzindo a produção de glicose. No entanto, também demonstrou ter efeitos paradoxais no metabolismo hepático da glicose em pacientes não diabéticos. (Lamoia, et al., 2021)

A metformina, é um dos medicamentos mais comumente prescritos para DM2. Estudos pré-clínicos indicaram um potencial efeito ósseo anabólico com promoção da proliferação de

osteoblastos, diferenciação e mineralização, diminuição do recrutamento osteoclástico e reabsorção óssea. Muitos desses efeitos são mostrados como sendo mediados pela ativação do Via AMPK (proteína quinase ativada por adenosina 5-monofosfato), transativação de Runx2 via AMPK/USF-1/ Cascata regulatória de SHP e prevenção de alterações indutoras de AGE em células osteoblásticas, entre outras fisiopatologias. Estudos observacionais em animais e humanos indicaram que a metformina tem um efeito benéfico no osso (Nordklint et al., 2018).

Este medicamento pode promover a mineralização de células-tronco mesenquimais induzidas, que são derivadas de células-tronco pluripotentes e podem se diferenciar em muitos tipos de células, como adipócitos, osteoblastos e condrócitos, e a diferenciação osteogênica. Seu efeito na diferenciação pode ser regulado por fatores de transcrição celular. Vários experimentos com animais relataram que a metformina pode aumentar e induzir a diferenciação osteogênica de células-tronco mesenquimais. Estudos *in vitro* revelaram que a metformina pode aumentar a síntese de colágeno tipo I, a atividade da fosfatase alcalina, a deposição de cálcio extracelular e a síntese de osteocalcina e pode reparar lesões ósseas em ratos com diabetes. Além disso, a metformina pode inibir a diferenciação dos osteoclastos e reduzir a atividade dos propeptídeos C-terminais do colágeno tipo I (Lin Jiating et al., 2019).

Um estudo multicêntrico mostrou que o tratamento com metformina pode diminuir os marcadores de remodelação óssea em jejum que representam a reabsorção óssea, sugerindo que a metformina pode ter efeitos benéficos nos ossos em pacientes diabéticos (Wang, Lin-Xia et al., 2020).

Além disso, segundo Lin Jiating et al., 2019, a metformina diminuiu a taxa de fratura *in vivo* e promoveu a osteogênese de osteoblastos em cultura. Os achados mostraram que a metformina pode prevenir a perda óssea em ratos ovariectomizados (OVX) e inibir o ativador do receptor do fator nuclear  $\kappa$  B ligante (RANKL-) induzido pela diferenciação osteoclástica em células macrófagas. Além disso, muitos dados mostraram um efeito protetor de longo prazo da metformina no metabolismo de pacientes diabéticos ou pré-diabéticos.

Entretanto, Nordklint, 2018, observou que estudos prospectivos controlados que investigam o efeito da metformina no osso em pessoas com DM2 são escassas, com curtos períodos de acompanhamento, e os estudos apenas comparam a metformina a outros medicamentos anti-hiperglicêmicos e não placebo. Assim, os efeitos a longo prazo do tratamento com metformina em pessoas com DM2 ainda precisam ser mais elucidados.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar a influência do uso de metformina em parâmetros ósseos mandibulares relacionados à densidade óssea.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar os índices radiomorfométricos dos pacientes que utilizam a metformina e os que não utilizam a metformina;
- Comparar os índices radiomorfométricos dos pacientes que utilizam a metformina e os que não utilizam a metformina;
- Avaliar a influência do tempo de uso de metformina nos parâmetros radiomorfométricos estudados.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus (DM) é caracterizado por hiperglicemia crônica. Diversos processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento do diabetes. Eles variam da destruição autoimune das células  $\beta$  do pâncreas com conseqüente deficiência de insulina a anormalidades que resultam em resistência à ação da insulina (Yanling et al., 2014). De acordo com a American Diabetes Association (2011), a base das anormalidades no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas no DM é a ação deficiente da insulina nos tecidos-alvo. A secreção inadequada de insulina e/ou respostas diminuídas do tecido à insulina em um ou mais pontos nas vias complexas de ação hormonal é a causa da ação deficiente da insulina. Frequentemente coexistem no mesmo paciente o comprometimento da secreção de insulina e os defeitos na ação da insulina, e muitas vezes não está claro qual anormalidade, se alguma delas isoladamente, é a causa primária da hiperglicemia.

##### 3.1.1 Diabetes Mellitus tipo I

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença considerada de etiologia autoimune, o qual a causa é uma deficiência absoluta de secreção de insulina. O DM1 se desenvolve como conseqüência de uma combinação de predisposição genética, fatores ambientais desconhecidos e eventos estocástico (American Diabetes Association, 2011). A doença ocorre como conseqüência da destruição imunológica específica do órgão das células  $\beta$  produtoras de insulina nas ilhotas de Langerhans dentro do pâncreas. As células  $\beta$  são termostatos de glicose, detectando-as e liberando insulina para manter os níveis fisiológicos de glicose dentro de uma faixa relativamente estreita. Ao essas células serem destruídas, os pacientes perdem o controle da glicemia, o que pode resultar em condições agudas, por exemplo a cetoacidose e a hipoglicemia grave, além de complicações secundárias, incluindo doença cardíaca, cegueira e insuficiência renal. Os indivíduos com risco aumentado de desenvolver esse tipo de diabetes podem regularmente ser identificados por evidências sorológicas de um processo patológico autoimune ocorrendo nas ilhotas pancreáticas e por marcadores genéticos (Bluestone et al., 2010).

##### 3.1.2 Diabetes Mellitus tipo II

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é causado por uma combinação de resistência à ação da insulina e uma resposta secretória de insulina compensatória inadequada (American Diabetes

Association, 2011). O DM2 é a forma mais comum de diabetes, resultante de uma interação complexa entre herança e ambiente, juntamente com outros fatores de risco, como obesidade e estilo de vida sedentário. Além disso, a perda da primeira fase da liberação de insulina, a pulsatilidade anormal da secreção basal de insulina e o aumento da secreção de glucagon também aceleram o seu desenvolvimento. Embora os pacientes com DM2 sejam geralmente independentes de insulina exógena, eles podem precisar dela quando os níveis de glicose no sangue não são bem controlados apenas com dieta ou com medicamentos hipoglicemiantes orais. Pessoas com DM2 são frequentemente acompanhadas por complicações, como doenças cardiovasculares, neuropatia diabética, nefropatia e retinopatia (ISMAIL-BEIGI, 2012; YANLING et al., 2014).

### *3.1.3 Pré- Diabetes*

Khan et al.(2019) definiu o pré-diabetes como um termo que se refere ao período anterior ao desenvolvimento do diabetes tipo II, caracterizado por níveis de açúcar no sangue que estão acima do normal, mas ainda não atingem os critérios diagnósticos para a doença. Duas alterações patológicas principais associadas ao pré-diabetes são a disfunção das células  $\beta$  e o aumento da resistência à insulina. A resistência à insulina começa a se manifestar anos antes do aparecimento do diabetes e até mesmo do pré-diabetes. Em particular, a resistência à insulina nos músculos esqueléticos pode ser considerada o fator desencadeador que ocorre várias décadas antes da função das células  $\beta$  se deteriorar.

### *3.1.4 Diabetes Gestacional*

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma condição em que mulheres sem histórico de diabetes apresentam níveis elevados de glicose no sangue durante a gravidez. Durante uma gestação normal, a hiperplasia das células beta do pâncreas é estimulada pelo lactogênio placentário humano e pela prolactina, resultando em uma produção maior de insulina. A liberação de hormônios diabetogênicos pela placenta, como o hormônio do crescimento, o hormônio liberador de corticotropina, o lactogênio placentário e a progesterona, contribui para um aumento da resistência à insulina (MACK, L.R.; TOMICH, P.G., 2017).

### *3.1.5 Outros tipos específicos do Diabetes Mellitus*

#### *3.1.5.1 Defeitos genéticos da célula $\beta$ .*

Diversas formas de diabetes estão relacionadas a defeitos monogênicos que afetam a

função das células  $\beta$ . Essas variantes frequentemente se manifestam com hiperglicemia em idades precoces e são denominadas diabetes de início na maturidade do jovem (MODY). Elas se caracterizam por uma secreção de insulina comprometida, com defeitos mínimos ou inexistentes na ação da insulina (American Diabetes Association, 2011).

#### 3.1.5.2 Defeitos genéticos na ação da insulina.

Existem causas raras de diabetes que decorrem de anormalidades genéticas na ação da insulina. As anormalidades metabólicas associadas a mutações no receptor de insulina podem variar desde hiperinsulinemia e hiperglicemia modesta até diabetes grave (American Diabetes Association, 2011).

#### 3.1.5.3 Doenças do pâncreas exócrino.

Qualquer condição que cause dano difuso ao pâncreas pode resultar em diabetes. Os fatores adquiridos incluem pancreatite, trauma, infecções, pancreatectomia e carcinoma pancreático. Com exceção dos casos relacionados ao câncer, é necessário que o dano ao pâncreas seja extenso para que o diabetes se desenvolva (American Diabetes Association, 2011).

#### 3.1.5.4 Endocrinopatias.

Vários hormônios como o hormônio do crescimento, cortisol, glucagon e epinefrina antagonizam a ação da insulina. Quantidades excessivas desses hormônios, por exemplo a acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma e feocromocitoma, respectivamente, podem causar diabetes (American Diabetes Association, 2011).

#### 3.1.5.5 Diabetes induzido por medicamentos ou produtos químicos.

Vários medicamentos podem afetar negativamente a secreção de insulina. Embora esses fármacos não provoquem diabetes diretamente, podem desencadear a doença em pessoas com resistência à insulina. Nesses casos, a classificação se torna confusa, pois não se sabe a sequência ou a relevância relativa da disfunção das células  $\beta$  em relação à resistência à insulina (American Diabetes Association, 2011).

#### 3.1.5.6 Infecções.

Alguns vírus foram associados à destruição de células  $\beta$ . O diabetes ocorre em pacientes com rubéola congênita, embora a maioria desses pacientes tenha HLA e marcadores

imunológicos característicos do diabetes tipo 1. Além disso, coxsackievirus B, citomegalovírus, adenovírus e caxumba foram implicados na indução de certos casos da doença (American Diabetes Association, 2011).

### 3.2 Metformina

Segundo BAILEY et al, 2017, a metformina, um derivado da biguanida, é um dos medicamentos mais utilizados para tratar diabetes tipo 2 (DT2) e tem sido amplamente usada por quase um século. Na década de 1920, a metformina (cloridrato de 1,1-dimetil biguanida) foi sintetizada e desde então, se tornou a primeira escolha para tratar DT2 devido à sua notável capacidade de diminuir os níveis de glicose plasmática. Nos últimos anos, muitos papéis adicionais inesperados, mas eficazes, da metformina foram encontrados. Estudos mostraram que a metformina exerce um forte efeito em vários tipos de câncer, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas, obesidade, doenças neurodegenerativas e doenças renais. Medicamentos isolados ou terapia combinada com outros medicamentos demonstraram ser eficazes no tratamento de diferentes doenças (LV, Ziquan; GUO, Yaji., 2020).

#### 3.2.1 Mecanismos de ação

A metformina inibe o complexo mitocondrial I, o que leva à ativação da AMPK (adenosina 5'-monofosfato—proteína quinase ativada). O complexo mitocondrial I é vital para o transporte de elétrons. Como resultado, a produção de ATP (adenosina trifosfato) diminui e a concentração intracelular de ADP (adenosina difosfato) aumenta. Consequentemente, os níveis celulares de AMP (adenosina monofosfato) aumentam, finalmente ativando a AMPK. Além disso, um estudo recente mostrou que a metformina pode ativar a AMPK pela via lisossomal, ou seja, a via AXIN/LKB1-v-ATPase-Regulator. A AMPK é um regulador essencial de inúmeras vias metabólicas, incluindo o metabolismo da glicose, o metabolismo lipídico e a homeostase energética. O fármaco também desempenha papéis importantes ao inibir a sinalização do receptor de insulina e IGF, resultando em alterações na homeostase metabólica. Recentemente, usando *hd* PCA (ensaios de complementação de fragmentos de proteína “homomer dynamics”), uma estratégia que é capaz de mapear funções genéticas e vias-alvo de medicamentos, descobriu-se que os níveis de proteínas que eram responsáveis por um amplo conjunto de processos celulares, incluindo metabolismo energético, envelhecimento e câncer, foram alterados pela metformina.. (VIOLLET, Benoît et al., 2012).

Entretanto, alguns estudos mostraram que a metformina, aumenta a diferenciação e

mineralização dos osteoblastos e inibe a diferenciação dos osteoclastos, prevenindo a perda óssea em ratas ovariectomizadas e está associada a um menor risco de fratura. Além de aumentar a atividade glicolítica e diminuir a expressão de fatores inflamatórios dos fibroblastos sinoviais primários. Diminui a resposta inflamatória, o estresse oxidativo e a perda óssea na periodontite induzida por ligadura em ratos. Previne a senescência induzida pelo estresse oxidativo em células do ligamento periodontal humano. Inibe a ossificação e a inflamação dos fibroblastos da espondilite anquilosante e inibe a proliferação e a metástase das células do osteossarcoma (CHEN, Sheng et al., 2022).

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do Estudo**

Este estudo observacional e transversal do tipo coorte retrospectivo foi iniciado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Christus com protocolo número 6.479.600 (ANEXO I). As radiografias panorâmicas foram obtidas a partir do banco de imagens da Clínica Escola de Odontologia da Unichristus e o histórico de diabetes por meio de formulário padrão preenchido na recepção da mesma. Portanto, essas imagens radiográficas não foram originalmente obtidas para esta pesquisa.

### **4.2 Delineamento amostral e critérios de inclusão e exclusão**

Foram selecionadas 90 radiografias panorâmicas, seguindo a proporção de 2:1, sendo 60 não expostos a nenhuma medicação incluindo metformina e 30 expostos a metformina.

O cálculo amostral foi baseado no estudo de WANG et al. 2020 que observou que pacientes mesmo tratados com baixas doses de metformina mostram redução significativa dos valores de CTX (produto da degradação de colágeno) após o início do tratamento ( $498.57 \pm 210.02$  para  $376.27 \pm 157.45$ ) estimando-se uma amostra de 60 não expostos e 30 expostos ao uso de metformina a fim de obter 80% de poder e 95% de confiança (teste t de Student).

As radiografias foram pareadas por sexo e idade e exames com dados incompletos, qualidade de imagem ruim devido à distorção, contraste ou densidade e artefatos que impedem a visualização adequada de o rebordo alveolar e o córtexmandibular no forame mentoniano, região de ambos os lados, foram excluídos. Pacientes em uso de mais de uma medicação, quaisquer que seja, além da metformina também foram excluídos.

### **4.3 Coleta de dados**

No serviço de radiologia e Imaginologia odontológica do Centro Universitário Christus os pacientes são rotineiramente arguídos com relação ao uso de medicações e doenças crônicas por meio de uma ficha padronizada (APÊNDICE I). Essas fichas foram coletadas para aplicação dos critérios de inclusão do grupo exposto e do grupo não exposto e posteriormente as radiografias serão avaliadas para aplicação dos critérios acima descritos.

### **4.4 Índices radiomorfométricos**

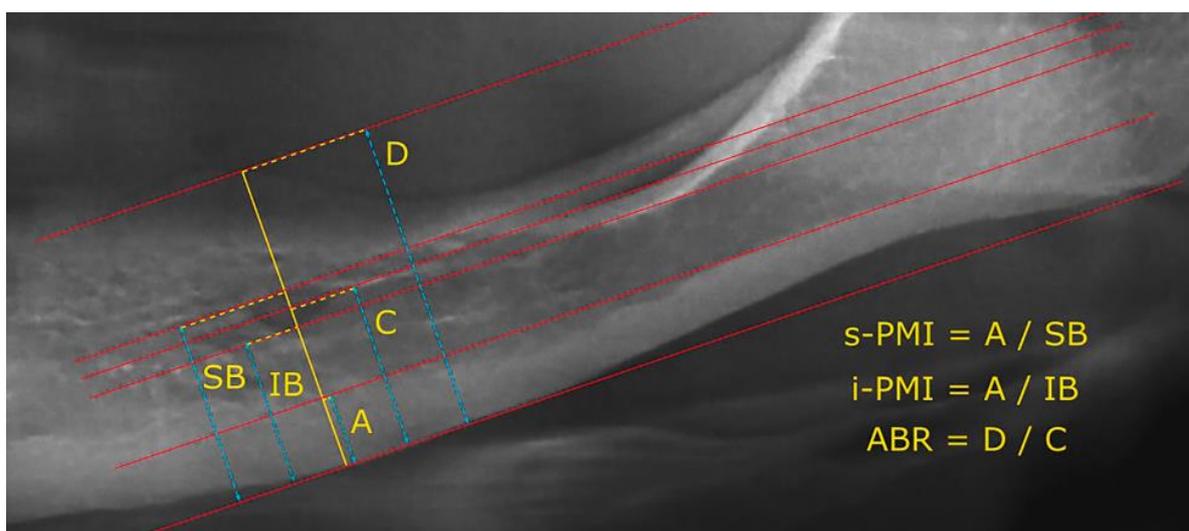
Para obter as radiografias panorâmicas foi utilizada a seguinte máquina de raios X panorâmicos: CS 8100 3D (Carestream Health, Toronto). Os exames realizados em um faixa de quilovoltagem entre 65 e 75 Kvp, miliamperagem de 8 a 12 mA, e tempo de exposição de

23 s, variando de acordo com as características do paciente (peso e densidade). As imagens foram exportadas em formato JPEG descompactado e as medições nas imagens realizadas sequencialmente nos lados direito e esquerdo em um ambiente silencioso e escuro, usando uma tela Notebook de 14 polegadas . Para as análises, foi utilizado o software Inkscape®, um editor de gráficos vetoriais profissional gratuito e de código aberto, versão 1.0.1 para Windows® (<https://inkscape.org/pt-br/>).

Inicialmente foi traçada uma linha tangencial entre a borda inferior do o corpo mandibular e o ângulo mandibular para padronizar as medidas. Em seguida, linhas paralelas à linha anterior foram construídas como referências para cada um dos parâmetros avaliados conforme descrito por Ribeiro et al. (2022):

- Índice A: Altura do córtex mandibular;
- Índice SB: Altura da margem superior do forame mentual à margem inferior da mandíbula;
- Índice IB: Altura da margem inferior do forame mentual à margem inferior da mandíbula;
- Índice C: Altura do centro do forame mentoniano até a margem inferior da mandíbula;
- Índice D: Altura da crista óssea até a margem inferior da mandíbula;
- Índice s-PMI: Índice mandibular panorâmico superior – razão entre A e SB;
- Índice i-PMI: Índice mandibular panorâmico inferior – razão entre A e IB;
- Índice ABR: Índice de reabsorção óssea alveolar – relação entre D e C.

Além disso, as medições foram feitas ao longo de uma linha tracejada perpendicular no centro do forame mentual conforme descrito na Figura 1.



**Figura 1** - Modelo de coleta de dados dos índices radiomorfométricos

FONTE: Ribeiro *et al.* 2022.

#### **4.5 Controle de viés**

Para minimizar a ocorrência de viés, foram adotadas as seguintes recomendações: 1) medidas realizadas por um examinador simples-cego que havia sido previamente treinado por dois profissionais com experiência em radiologia bucomaxilofacial; 2) anonimização das imagens; 3) um limite de 30 panorâmicas avaliados por turno para minimizar a fadiga ocular; 4) análises realizada em dias consecutivos para minimizar alterações na interpretação do examinador; e 5) pixels usados como unidade de medida porque, devido às variações inerentes aos diferentes raios-X equipamento utilizado, não nos propusemos a avaliar a medida real (em mm) dos pacientes. Ademais, para garantir a reprodutibilidade do estudo, o examinador foi devidamente treinado realizando as mesmas medidas (duas análises com um intervalo de 15 dias) em 20 panorâmicas selecionadas aleatoriamente que não fazem parte da amostra principal. O coeficiente de calibração (Índice Kappa) foi 0,923.

#### **4.6 Análise Estatística**

Os dados foram expressos em forma de média e desvio-padrão, submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e comparados por meio dos testes t pareado (lado direito e esquerdo) ou t de Student (comparação entre grupos) e correlação de Pearson (dados paramétricos). Todas as análises foram realizadas adotando uma confiança de 95% no software SPSS versão 20.0 para Windows.

## 5 RESULTADOS

A amostra selecionada foi pareada para sexo e idade. Um total de 30 expostos e 60 controles foram utilizados, dos quais 60% mulheres e 40% homens, igualmente distribuídos em ambos os grupos e uma média de idade de  $52.09 \pm 11.54$  anos.

As medidas IB( $p=0,024$ ), SB( $p=0,003$ ), i-PMI( $p=0,006$ ), s-PMI( $p=0,002$ ), C( $p=0,006$ ), D( $p=0,042$ ), ABR( $p<0,001$ ) mostraram diferença significativa entre o lado direito e o esquerdo, sendo o grupo controle o responsável por essa diferença (Tabela 1).

**Tabela 1:** Perfil radiomorfométricos de pacientes usuários e não usuários de metformina.

	Grupo			p- Valor <sup>a</sup>	Lado direito versus esquerdo		
	Total	Controle	Metformina		Total	Controle	Metformina
<b>Sexo (F/M)</b>	<b>54/36</b>	<b>36/24</b>	<b>18/12</b>	<b>1,000</b>	-	-	-
<b>Idade</b>	$52.09 \pm 11.54$	$52.08 \pm 11.52$	$52.10 \pm 11.80$	0,995	-	-	-
<b>Lado direito</b>							
A	$13.09 \pm 2.99$	$12.90 \pm 3.05$	$13.48 \pm 2.90$	0,387	0,205	0,152	0,872
IB	$36.08 \pm 7.21$	$36.83 \pm 6.43$	$34.56 \pm 8.48$	0,160	<b>0,024</b>	<b>0,018</b>	0,480
SB	$45.53 \pm 7.56$	$46.13 \pm 6.97$	$44.34 \pm 8.62$	0,292	<b>0,003</b>	<b>0,008</b>	0,152
i-PMI	$0.38 \pm 0.11$	$0.36 \pm 0.10$	$0.41 \pm 0.13$	0,054	<b>0,006</b>	<b>0,007</b>	0,359
s-PMI	$0.29 \pm 0.08$	$0.29 \pm 0.08$	$0.31 \pm 0.07$	0,138	<b>0,002</b>	<b>0,007</b>	0,114
C	$40.73 \pm 7.18$	$41.50 \pm 6.60$	$39.18 \pm 8.12$	0,150	<b>0,006</b>	<b>0,010</b>	0,255
D	$102.11 \pm 14.71$	$103.93 \pm 14.02$	$98.47 \pm 15.61$	0,097	<b>0,042</b>	0,321	<b>0,037</b>
ABR	$2.55 \pm 0.38$	$2.54 \pm 0.33$	$2.57 \pm 0.47$	0,653	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Lado esquerdo</b>							
A	$13.47 \pm 3.01$	$13.43 \pm 3.04$	$13.56 \pm 2.99$	0,838			
IB	$34.60 \pm 7.45$	$35.08 \pm 6.71$	$33.63 \pm 8.80$	0,387			
SB	$43.62 \pm 8.17$	$44.15 \pm 7.53$	$42.55 \pm 9.35$	0,384			
i-PMI	$0.41 \pm 0.13$	$0.40 \pm 0.13$	$0.43 \pm 0.13$	0,334			
s-PMI	$0.32 \pm 0.09$	$0.32 \pm 0.10$	$0.33 \pm 0.09$	0,518			
C	$38.96 \pm 7.84$	$39.55 \pm 7.26$	$37.76 \pm 8.90$	0,311			
D	$99.92 \pm 17.75$	$102.62 \pm 16.64$	$94.52 \pm 18.92$	<b>0,041</b>			
ABR	$2.62 \pm 0.55$	$2.64 \pm 0.44$	$2.60 \pm 0.72$	0,732			

### Média lados

A	13.28±2.64	13.16±2.70	13.52±2.57	0,545
IB	35.34±6.66	35.96±5.94	34.10±7.87	0,213
SB	44.58±7.29	45.14±6.69	43.45±8.36	0,301
i-PMI	0.39±0.11	0.38±0.10	0.42±0.12	0,113
s-PMI	0.31±0.08	0.30±0.08	0.32±0.07	0,254
C	39.84±6.90	40.53±6.34	38.48±7.83	0,185
D	101.02±15.50	103.28±14.52	96.50±16.63	<b>0,048</b>
ABR	2.59±0.41	2.59±0.33	2.59±0.56	0,983

\*p<0,05, teste t de Student (média±DP).

Houve diferença significativa na medida D no lado esquerdo (p=0,041) e considerando a média dos lados direito e esquerdo (p=0,048) com o grupo metformina apresentando redução significativa no grupo metformina (Tabela 1). Quando os pacientes foram categorizados por sexo, as mulheres foram responsáveis por essa redução tanto das medidas do lado esquerdo (p=0,044) como da média dos lados direito e esquerdo (p=0,032) (Tabela 2).

**Tabela 2:** Influência do sexo no perfil radiomorfométricos de pacientes usuários e não usuários de metformina.

	Sexo Feminino		p- Valor	Sexo Masculino		p- Valor
	Controle	Metformina		Controle	Metformina	
<b>Idade</b>	50.39±13.03	50.28±13.45	0,977	54.63±8.39	54.83±8.58	0,945
<b>Lado direito</b>						
A	11.95±2.79	12.79±2.26	0,272	14.31±2.91	14.51±3.51	0,860
IB	35.37±6.02	34.77±6.65	0,742	39.04±6.51	34.25±11.00	0,109
SB	44.36±6.78	43.35±6.50	0,601	48.77±6.52	45.82±11.24	0,324
i-PMI	0.35±0.11	0.37±0.07	0,449	0.38±0.09	0.47±0.17	0,051
s-PMI	0.28±0.08	0.30±0.04	0,350	0.30±0.07	0.33±0.11	0,241
C	39.84±6.34	39.02±6.38	0,658	43.99±6.31	39.42±10.53	0,113
D	100.80±11.70	95.73±12.13	0,144	108.64±16.04	102.58±19.60	0,328
ABR	2.57±0.36	2.49±0.36	0,452	2.48±0.28	2.70±0.61	0,151
<b>Lado esquerdo</b>						
A	12.36±2.43	13.33±3.41	0,232	15.03±3.21	13.92±2.32	0,294

IB	34.73±5.79	32.83±7.49	0,311	35.61±7.99	34.82±10.72	0,804
SB	43.47±6.75	40.69±6.95	0,164	45.17±8.63	45.34±11.91	0,962
i-PMI	0.37±0.11	0.41±0.08	0,162	0.44±0.14	0.45±0.19	0,898
s-PMI	0.29±0.08	0.33±0.07	0,137	0.35±0.11	0.33±0.11	0,656
C	39.23±6.42	36.73±7.24	0,202	40.04±8.49	39.32±11.11	0,831
D	99.48±12.78	90.77±17.80	<b>0,044</b>	107.33±20.57	100.14±19.90	0,325
ABR	2.58±0.44	2.49±0.32	0,413	2.72±0.44	2.76±1.08	0,879
<b>Média lados</b>						
A	12.16±2.23	13.06±2.51	0,183	14.67±2.66	14.21±2.60	0,626
IB	35.05±5.23	33.81±6.40	0,449	37.33±6.76	34.54±9.99	0,328
SB	43.92±6.16	42.02±6.22	0,292	46.97±7.16	45.58±10.78	0,646
i-PMI	0.36±0.10	0.39±0.06	0,198	0.41±0.10	0.46±0.17	0,306
s-PMI	0.29±0.08	0.31±0.04	0,171	0.32±0.08	0.33±0.11	0,763
C	39.54±5.77	37.88±6.25	0,337	42.01±6.97	39.37±10.00	0,362
D	100.14±11.64	93.25±14.29	<b>0,032</b>	107.99±17.21	101.36±19.24	0,302
ABR	2.58±0.35	2.49±0.30	0,368	2.60±0.29	2.73±0.80	0,487

\*p<0,05, teste t de Student (média±DP).

Quando os pacientes foram categorizados por idade, nenhuma das medidas mostrou diferença entre os grupos controle e metformina entre 21-40 anos ou com mais de 60 anos, mas nos pacientes entre 41-60 anos os pacientes do grupo metformina apresentaram aumento das medidas i-PMI (p=0,015) e s-PMI (p=0,029) do lado direito e da média dos lados direito e esquerdo da medida i-PMI (p=0,030) (Tabela 3).

**Tabela 3:** Influência da idade no perfil radiomorfométricos de pacientes usuários e não usuários de metformina.

	20-40 anos		p- Valor	41-60 anos		p- Valor	>60 anos		p- Valor
	Controle	Metformina		Controle	Metformina		Controle	Metformina	
<b>Sexo (F/M)</b>	8/2	4/1	1,000	20/16	10/8	1,000	8/6	4/3	1,000
<b>Lado direito</b>									
A	14.05±3.57	12.17±1.99	0,299	13.06±2.52	14.27±3.09	0,132	11.64±3.66	12.39±2.49	0,633
IB	35.87±6.98	34.59±7.74	0,751	37.61±6.37	34.52±8.79	0,147	35.54±6.36	34.64±9.41	0,797
SB	43.68±6.78	44.03±4.43	0,920	47.34±6.91	44.66±9.19	0,236	44.77±7.02	43.73±10.27	0,788
i-PMI	0.40±0.10	0.36±0.06	0,432	0.36±0.09	0.44±0.15	<b>0,015</b>	0.34±0.13	0.37±0.09	0,616

s-PMI	0.32±0.07	0.28±0.03	0,175	0.28±0.07	0.33±0.08	<b>0,029</b>	0.27±0.10	0.29±0.06	0,628
C	39.67±6.68	39.56±4.95	0,975	42.54±6.50	39.12±8.65	0,110	40.13±6.73	39.07±9.49	0,769
D	107.68±11.31	99.87±13.37	0,255	104.33±13.54	98.52±15.94	0,168	100.25±16.87	97.33±18.30	0,720
ABR	2.75±0.27	2.57±0.59	0,435	2.48±0.29	2.59±0.52	0,293	2.54±0.43	2.53±0.28	0,962
<b>Lado</b>									
<b>esquerdo</b>									
A	13.58±3.21	12.39±2.08	0,466	13.27±2.42	14.19±3.04	0,233	13.72±4.35	12.81±3.32	0,631
IB	33.39±6.64	32.51±5.43	0,804	35.44±6.99	33.84±9.36	0,483	35.37±6.30	33.89±10.26	0,684
SB	41.27±7.21	40.35±6.24	0,811	44.93±7.66	42.92±9.86	0,415	44.21±7.45	43.17±10.79	0,796
i-PMI	0.43±0.14	0.39±0.06	0,563	0.39±0.12	0.45±0.16	0,124	0.40±0.13	0.39±0.07	0,851
s-PMI	0.34±0.10	0.31±0.04	0,539	0.31±0.10	0.35±0.10	0,198	0.32±0.10	0.30±0.05	0,712
C	37.35±7.01	36.44±5.98	0,809	40.13±7.59	37.88±9.44	0,349	39.65±6.77	38.41±10.22	0,743
D	100.66±14.07	97.53±22.77	0,745	103.56±16.21	94.55±16.17	0,060	101.59±20.13	92.28±25.10	0,368
ABR	2.74±0.34	2.65±0.31	0,645	2.64±0.50	2.65±0.90	0,939	2.58±0.37	2.42±0.39	0,377
<b>Média lados</b>									
A	13.82±3.06	12.28±1.96	0,329	13.17±2.11	14.23±2.54	0,110	12.69±3.73	12.60±2.69	0,957
IB	34.63±5.48	33.55±4.44	0,711	36.52±6.11	34.18±8.24	0,244	35.46±6.05	34.27±9.66	0,731
SB	42.48±5.72	42.19±3.83	0,920	46.13±6.82	43.79±8.74	0,285	44.49±6.84	43.45±10.46	0,786
i-PMI	0.41±0.11	0.37±0.04	0,447	0.37±0.09	0.45±0.14	<b>0,030</b>	0.37±0.12	0.38±0.07	0,855
s-PMI	0.33±0.08	0.29±0.03	0,291	0.30±0.07	0.34±0.09	0,064	0.29±0.09	0.30±0.05	0,927
C	38.51±5.57	38.00±3.75	0,858	41.34±6.52	38.50±8.24	0,175	39.89±6.42	38.74±9.72	0,748
D	104.17±12.29	98.70±17.84	0,495	103.95±14.25	96.54±15.38	0,085	100.92±17.27	94.81±21.13	0,486
ABR	2.75±0.21	2.61±0.43	0,429	2.56±0.33	2.62±0.67	0,627	2.55±0.37	2.47±0.32	0,620

\*p<0,05, teste t de Student (média±DP).

Em pacientes com molares inferiores ausentes, as medidas i-PMI (p=0,016) e s-PMI (p=0,049) direitas foram significativamente maiores no grupo metformina. Demais ausências dentárias inferiores não impactaram na diferença de índices radiomorfométricos entre usuários e não usuários de metformina (Tabela 4).

**Tabela 4:** Influência de ausências de dentes inferiores no perfil radiomorfométricos de pacientes usuários e não usuários de metformina.

	Lado direito						Lado esquerdo					
	Dente Presente		p-	Dente Ausente		p-	Dente Presente		p-	Dente Ausente		p-
	Controle	Metformina	Valor	Controle	Metformina	Valor	Controle	Metformina	Valor	Controle	Metformina	Valor
<b>Molar inferior</b>												
A	13.95±3.66	13.53±1.70	0,759	12.44±2.66	13.46±3.26	0,183	13.40±2.92	13.61±3.23	0,775	13.74±4.59	13.36±1.46	0,864
IB	36.98±6.85	37.42±7.86	0,887	36.77±6.33	33.52±8.63	0,091	35.16±6.54	33.05±9.32	0,247	34.23±9.29	36.53±5.21	0,642
SB	46.08±7.12	46.73±7.38	0,835	46.14±6.99	43.47±9.02	0,193	44.18±7.37	41.97±9.91	0,270	43.85±10.23	45.44±5.74	0,769
i-PMI	0.39±0.11	0.37±0.09	0,750	0.35±0.10	0.42±0.14	<b>0,016</b>	0.40±0.12	0.44±0.14	0,189	0.42±0.16	0.37±0.04	0,488
s-PMI	0.31±0.09	0.30±0.06	0,758	0.28±0.07	0.32±0.08	<b>0,049</b>	0.31±0.10	0.34±0.09	0,365	0.32±0.11	0.30±0.04	0,615
C	41.53±6.95	42.02±7.40	0,873	41.49±6.53	38.15±8.28	0,082	39.65±7.10	37.14±9.37	0,190	38.51±9.79	40.89±5.73	0,652
D	109.18±11.53	104.92±15.15	0,437	101.68±14.51	96.12±15.44	0,159	103.51±15.25	96.90±18.54	0,097	92.77±28.49	82.64±17.91	0,520
ABR	2.67±0.35	2.53±0.36	0,356	2.48±0.31	2.59±0.52	0,274	2.66±0.43	2.71±0.73	0,672	2.44±0.62	2.02±0.34	0,218
<b>Pré-molar inferior</b>												
A	13.09±3.06	14.16±2.91	0,209	12.31±3.04	12.46±2.67	0,894	13.69±2.86	13.74±3.11	0,956	12.81±3.44	13.31±2.91	0,683
IB	36.35±5.99	35.07±9.06	0,514	38.29±7.63	33.80±7.86	0,146	35.04±6.59	33.44±9.50	0,457	35.18±7.16	33.91±8.04	0,653
SB	45.61±6.33	45.17±8.86	0,827	47.68±8.67	43.08±8.47	0,179	44.06±7.28	42.27±10.07	0,443	44.38±8.31	42.97±8.57	0,656
i-PMI	0.37±0.10	0.43±0.13	0,063	0.34±0.12	0.38±0.12	0,307	0.41±0.12	0.45±0.16	0,288	0.38±0.14	0.40±0.05	0,749
s-PMI	0.29±0.07	0.32±0.09	0,133	0.27±0.09	0.29±0.05	0,446	0.32±0.10	0.34±0.10	0,473	0.30±0.11	0.31±0.04	0,778
C	41.01±6.04	40.00±8.58	0,600	42.96±8.10	37.95±7.58	0,113	39.56±6.95	37.39±9.50	0,325	39.53±8.16	38.33±8.30	0,699

D	105.48±13.72	104.31±12.30	0,754	99.28±14.36	89.70±16.40	0,118	104.81±15.14	101.40±16.49	0,439	97.50±19.20	84.20±18.16	0,068
ABR	2.59±0.26	2.69±0.53	0,311	2.37±0.46	2.40±0.33	0,859	2.69±0.37	2.85±0.81	0,299	2.52±0.57	2.22±0.33	0,104
<b>Anterior inferior</b>												
A	13.07±2.90	13.54±3.08	0,507	11.33±4.11	13.08±1.28	0,442	13.82±3.53	13.10±2.08	0,579	13.27±2.86	13.77±3.33	0,540
IB	36.51±6.45	35.09±8.27	0,401	39.72±5.96	31.14±10.36	0,131	35.51±7.90	35.57±7.05	0,985	34.91±6.27	32.79±9.49	0,291
SB	45.73±6.86	44.68±8.47	0,555	49.72±7.50	42.11±10.62	0,217	43.91±8.67	44.34±6.78	0,900	44.25±7.15	41.79±10.32	0,270
i-PMI	0.37±0.10	0.40±0.12	0,194	0.30±0.13	0.46±0.17	0,115	0.41±0.13	0.38±0.06	0,524	0.40±0.13	0.45±0.15	0,147
s-PMI	0.29±0.07	0.31±0.08	0,285	0.24±0.11	0.32±0.06	0,211	0.32±0.09	0.30±0.05	0,486	0.31±0.10	0.34±0.10	0,272
C	41.13±6.54	39.58±7.88	0,358	44.82±6.72	36.57±10.46	0,163	39.79±8.32	39.86±6.62	0,984	39.46±6.91	36.87±9.72	0,224
D	104.78±13.38	100.56±13.98	0,197	96.27±18.55	84.84±20.97	0,390	106.09±15.64	105.89±11.68	0,974	101.25±17.00	89.65±19.53	<b>0,018</b>
ABR	2.58±0.31	2.61±0.50	0,743	2.15±0.25	2.36±0.23	0,230	2.71±0.29	2.69±0.30	0,863	2.61±0.49	2.56±0.85	0,749

\*p<0,05, teste t de Student (média±DP).

O tempo médio do uso de metformina foi 6,30±6,28 anos. Houve correlação significativa inversa entre a média dos lados direito e esquerdo da medida ABR e o tempo de uso de metformina (p=0.026, r=-0.384). Nos homens não houve correlação entre tempo de uso de metformina e nenhuma das medidas radiomorfométricas, mas nas mulheres a medida ABR direito (p=0.030, r=-0.466), esquerdo (p=0.005, r=-0.646) e média dos lados direito e esquerdo (p=0.006, r=-0.632). Nos pacientes entre 20-40 anos houve correlação entre o tempo de uso de metformina e a medida IB (p=0.037, r=-0.901) e i-PMI (p=0.044, r=0.888) esquerdos. Nas demais faixas etárias, não houve correlação entre as medidas radiomorfométricas e o tempo de uso de metformina (Tabela 5).

**Tabela 5:** Influência do tempo de uso de metformina nas medidas radiomorfológicas de usuários de metformina.

	Tempo uso metformina					
	Todos os pacientes	Sexo feminino	Sexo masculino	21-40 anos	41-60 anos	>60 anos
<b>Lado direito</b>						
A	p=0.995 (r=0.001)	p=0.409 (r=0.214)	p=0.777 (r=-0.110)	p=0.864 (r=0.107)	p=0.718 (r=0.102)	p=0.498 (r=-0.348)
IB	p=0.165 (r=0.281)	p=0.240 (r=0.301)	p=0.350 (r=0.354)	p=0.537 (r=0.372)	p=0.103 (r=0.438)	p=0.908 (r=-0.062)
SB	p=0.391 (r=0.176)	p=0.266 (r=0.286)	p=0.627 (r=0.189)	p=0.696 (r=0.241)	p=0.185 (r=0.362)	p=0.620 (r=-0.259)
i-PMI	p=0.230 (r=-0.244)	p=0.517 (r=-0.169)	p=0.412 (r=-0.313)	p=0.530 (r=-0.378)	p=0.378 (r=-0.245)	p=0.472 (r=-0.369)
s-PMI	p=0.391 (r=-0.175)	p=0.618 (r=-0.130)	p=0.603 (r=-0.201)	p=0.845 (r=-0.122)	p=0.443 (r=-0.214)	p=0.884 (r=-0.077)
C	p=0.213 (r=0.252)	p=0.225 (r=0.311)	p=0.465 (r=0.280)	p=0.505 (r=0.400)	p=0.102 (r=0.439)	p=0.771 (r=-0.154)
D	p=0.404 (r=-0.171)	p=0.369 (r=-0.233)	p=0.502 (r=0.258)	p=0.373 (r=-0.517)	p=0.472 (r=-0.201)	p=0.885 (r=-0.077)
ABR	p=0.072 (r=-0.358)	<b>p=0.030 (r=-0.466)</b>	p=0.633 (r=-0.185)	p=0.387 (r=-0.504)	p=0.065 (r=-0.487)	p=0.687 (r=0.212)
<b>Lado esquerdo</b>						
A	p=0.835 (r=-0.043)	p=0.637 (r=-0.123)	p=0.323 (r=0.373)	p=0.775 (r=-0.178)	p=0.998 (r=-0.001)	p=0.627 (r=-0.254)
IB	p=0.242 (r=0.238)	p=0.317 (r=0.258)	p=0.428 (r=0.303)	<b>p=0.037 (r=-0.901)</b>	p=0.078 (r=0.469)	p=0.579 (r=-0.288)
SB	p=0.432 (r=0.161)	p=0.361 (r=0.237)	p=0.562 (r=0.224)	p=0.066 (r=-0.853)	p=0.180 (r=0.366)	p=0.434 (r=-0.399)
i-PMI	p=0.177 (r=-0.273)	p=0.096 (r=-0.417)	p=0.715 (r=-0.142)	<b>p=0.044 (r=0.888)</b>	p=0.133 (r=-0.406)	p=0.898 (r=0.068)
s-PMI	p=0.257 (r=-0.231)	p=0.156 (r=-0.360)	p=0.892 (r=-0.053)	p=0.113 (r=0.788)	p=0.206 (r=-0.346)	p=0.829 (r=0.114)
C	p=0.293 (r=0.214)	p=0.329 (r=0.252)	p=0.490 (r=0.265)	p=0.065 (r=-0.855)	p=0.093 (r=0.450)	p=0.471 (r=-0.370)
D	p=0.384 (r=-0.178)	p=0.509 (r=-0.172)	p=0.782 (r=0.108)	p=0.173 (r=-0.717)	p=0.779 (r=0.079)	p=0.357 (r=-0.461)

ABR	p=0.070 (r=-0.361)	<b>p=0.005 (r=-0.646)</b>	p=0.522 (r=-0.247)	p=0.498 (r=-0.406)	p=0.197 (r=-0.353)	p=0.468 (r=-0.372)
<b>Média lados</b>						
A	p=0.907 (r=-0.024)	p=0.973 (r=0.009)	p=0.808 (r=0.095)	p=0.950 (r=-0.039)	p=0.827 (r=0.062)	p=0.570 (r=-0.296)
IB	p=0.167 (r=0.279)	p=0.230 (r=0.308)	p=0.357 (r=0.349)	p=0.714 (r=-0.227)	p=0.064 (r=0.489)	p=0.726 (r=-0.184)
SB	p=0.385 (r=0.178)	p=0.274 (r=0.281)	p=0.572 (r=0.219)	p=0.331 (r=-0.556)	p=0.154 (r=0.387)	p=0.518 (r=-0.334)
i-PMI	p=0.186 (r=-0.268)	p=0.124 (r=-0.388)	p=0.564 (r=-0.223)	p=0.514 (r=0.392)	p=0.212 (r=-0.342)	p=0.861 (r=-0.093)
s-PMI	p=0.328 (r=-0.200)	p=0.270 (r=-0.283)	p=0.739 (r=-0.130)	p=0.376 (r=0.514)	p=0.313 (r=-0.280)	p=0.913 (r=0.058)
C	p=0.222 (r=0.248)	p=0.235 (r=0.305)	p=0.454 (r=0.287)	p=0.484 (r=-0.418)	p=0.073 (r=0.476)	p=0.604 (r=-0.270)
D	p=0.375 (r=-0.181)	p=0.428 (r=-0.206)	p=0.633 (r=0.185)	p=0.234 (r=-0.651)	p=0.841 (r=-0.057)	p=0.556 (r=-0.306)
ABR	<b>p=0.026 (r=-0.384)</b>	<b>p=0.006 (r=-0.632)</b>	p=0.543 (r=-0.235)	p=0.397 (r=-0.495)	p=0.113 (r=-0.426)	p=0.816 (r=-0.123)

\*p<0,05, correlação de Pearson.

## 6 DISCUSSÃO

A metformina, um medicamento amplamente utilizado para o tratamento do diabetes tipo 2, apresenta um espectro de efeitos que vão além do controle glicêmico, especialmente em relação à saúde óssea. A inibição do complexo mitocondrial I pela metformina leva à ativação da AMPK, conforme descrito por Viollet et al. (2012). Este mecanismo resulta em uma diminuição na produção de ATP e um aumento na concentração de AMP, promovendo a regulação de várias vias metabólicas. A ativação da AMPK é fundamental, pois está associada ao metabolismo lipídico e à homeostase energética, além de desempenhar um papel na modulação de processos inflamatórios. Além disso, Chen et al. (2022), mostrou que a metformina não apenas aumenta a mineralização e a diferenciação dos osteoblastos, mas também inibe a diferenciação dos osteoclastos, prevenindo a perda óssea em modelos de ratas ovariectomizadas.

A metformina tem sido relacionada a a diferenciação osteogênica de células-tronco mesenquimatosas, aumentando a síntese de colágeno tipo I e a atividade da fosfatase alcalina, processos cruciais para a formação óssea (Lin et al., 2019). Possui também outros efeitos particularmente relevantes, demonstrando diminuir a expressão de marcadores inflamatórios, evidenciando sua capacidade de reduzir a resposta inflamatória e o estresse oxidativo, fatores que contribuem para a degradação óssea. Além disso, estudos pré-clínicos indicam que a metformina pode ter um efeito ósseo anabólico, promovendo a proliferação de osteoblastos e reduzindo a reabsorção óssea (Nordklint et al., 2018).

Evidenciou-se o impacto positivo da metformina na saúde óssea, corroborando achados anteriores na literatura. Observou-se uma redução significativa nas medidas D no lado esquerdo ( $p=0,041$ ) e na média dos lados direito e esquerdo ( $p=0,048$ ) no grupo que utilizou metformina. Este resultado é consistente com estudos de Chen et al. (2022), que relatam que a metformina aumenta a diferenciação e mineralização dos osteoblastos, além de inibir a diferenciação dos osteoclastos, contribuindo para a prevenção da perda óssea.

A análise por sexo revelou que as mulheres foram responsáveis por essa redução nas medidas. Isso se alinha com a evidência de que a metformina pode ter efeitos mais pronunciados nas mulheres, possivelmente devido a diferenças hormonais e metabólicas que influenciam a resposta ao tratamento (Wang et al., 2020).

A categorização por idade apresentou, por sua vez que, enquanto não foram encontradas diferenças significativas nas faixas de 21-40 anos e acima de 60 anos, pacientes entre 41-60 anos mostraram aumento nas medidas i-PMI e s-PMI. Esse grupo etário pode ser crucial para intervenções com metformina, pois a ativação da AMPK tem mostrado potencial na regulação

do metabolismo ósseo e na promoção da osteogênese, conforme discutido por Viollet et al. (2012).

Nos pacientes com molares inferiores ausentes, as medidas i-PMI e s-PMI do lado direito foram significativamente maiores no grupo metformina, sugerindo que a condição dentária pode interagir com os efeitos da medicação. Isso é importante, pois a saúde periodontal e a óssea estão interligadas, e a metformina tem demonstrado efeitos anti-inflamatórios que podem ser benéficos em contextos de periodontite (Chen et al., 2022).

A correlação inversa significativa entre a média das medidas ABR e o tempo de uso da metformina sugere que o uso prolongado do medicamento pode estar associado a melhores resultados radiográficos. Este achado é apoiado pela observação de Lin et al. (2019), que indicaram que a metformina não só promove a mineralização, mas também reduz a reabsorção óssea, especialmente em pacientes diabéticos. Nas mulheres, as correlações foram ainda mais pronunciadas, reforçando a ideia de que a metformina tem um efeito protetor significativo nas mulheres. Da mesma forma, a correlação positiva entre o tempo de uso de metformina e a medida IB em pacientes de 20-40 anos sugere que o medicamento pode ter um efeito benéfico na saúde óssea em populações mais jovens, o que deve ser investigado mais a fundo. Apesar dessas descobertas promissoras, como observado por Nordkint et al. (2018), ainda há uma necessidade crítica de estudos longitudinais controlados para elucidar os efeitos a longo prazo da metformina na densidade mineral óssea e na saúde global dos pacientes diabéticos.

## **7 CONCLUSÃO**

Os dados analisados mostram que a utilização de metformina está associada a melhoras significativas nas medidas radiomorfométricas, apresentando redução significativa na reabsorção óssea. Além disso, em pacientes com molares inferiores ausentes, as medidas mostraram-se significativamente maiores entre os usuários de metformina, indicando uma possível relação entre a ausência dentária e os efeitos do medicamento e as mulheres aparentam ser mais beneficiadas que os homens.

## REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, Estados Unidos, v. 34, n. Supplement\_1, p. S62–S69, 1 jan. 2011. Disponível em: [https://diabetesjournals.org/care/article/34/Supplement\\_1/S62/25845/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus](https://diabetesjournals.org/care/article/34/Supplement_1/S62/25845/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus). Acesso em: 23 de março de 2024.
- BAILEY, C. J. Metformin: historical overview. **Diabetologia**, Alemanha, v. 60, n. 9, p. 1566–1576, set. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-017-4318-z>. Acesso em: 10 de fevereiro de 2024.
- BLUESTONE, J. A.; HEROLD, K.; EISENBARTH, G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. **Nature**, Inglaterra, v. 464, n. 7293, p. 1293–1300, 29 abr. 2010. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4959889/>. Acesso em: 13 de janeiro de 2023.
- CHEN, S. *et al.* Metformin in aging and aging-related diseases: clinical applications and relevant mechanisms. **Theranostics**, Austrália, v. 12, n. 6, p. 2722–2740, 6 mar. 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8965502/>. Acesso em: 24 de novembro de 2023.
- ISMAIL-BEIGI, F. Pathogenesis and Glycemic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Physiological Approach. **Archives of Iranian Medicine**, Irã, v. 15, n. 4, p. 0–0, 1 abr. 2012. Disponível em: <https://journalaim.com/Article/281>. Acesso em: 13 de janeiro de 2023.
- JIATING, L.; BUYUN, J.; YINCHANG, Z. Role of Metformin on Osteoblast Differentiation in Type 2 Diabetes. **BioMed Research International**, Estados Unidos, v. 2019, p. 9203934, 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6899291/>. Acesso em: 21 de junho de 2023.
- KHAN, R. M. M. *et al.* From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, Suíça, v. 55, n. 9, p. 546, 29 ago. 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6780236/>. Acesso em: 13 de julho de 2024.
- LAMOIA, T. E.; SHULMAN, G. I. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. **Endocrine Reviews**, Estados Unidos, v. 42, n. 1, p. 77–96, 28 jan. 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7846086/>. Acesso em: 10 de agosto de 2024.
- LV, Z.; GUO, Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. **Frontiers in Endocrinology**, Suíça, v. 11, p. 191, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7212476/>. Acesso em: 13 de janeiro de 2023.
- MACK, L. R.; TOMICH, P. G. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, Estados Unidos, v. 44, n. 2, p.

207–217, jun. 2017. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S088985451730013X?via%3Dihub>.

Acesso em: 13 de julho de 2024.

NORDKLINT, A. K. *et al.* The effect of metformin versus placebo in combination with insulin analogues on bone mineral density and trabecular bone score in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled trial. **Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, Inglaterra, v. 29, n. 11, p. 2517–2526, nov. 2018. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-018-4637-z>. Acesso em: 13 de janeiro de 2023.

RIBEIRO, E. C. *et al.* Radiomorphometric indices for sex estimation in edentulous individuals: A receiver operating characteristic curve and discriminant function analysis-based study. **Forensic Science International**, Irlanda, v. 341, p. 111513, dez. 2022.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0379073822003437?via%3Dihub>.

Acesso em: 24 de novembro de 2023.

VIOLLET, B. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. **Clinical Science (London, England: 1979)**, Inglaterra, v. 122, n. 6, p. 253–270, mar. 2012.

Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3398862/>. Acesso em: 13 de janeiro de 2023.

WANG, L.X. *et al.* Effects of different doses of metformin on bone mineral density and bone metabolism in elderly male patients with type 2 diabetes mellitus. **World Journal of Clinical Cases**, Estados Unidos, v. 8, n. 18, p. 4010–4016, 26 set. 2020. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7520776/>. Acesso em: 24 de novembro de 2023.

WU, Y. *et al.* Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. **International Journal of Medical Sciences**, Austrália, v. 11, n. 11, p. 1185–1200, 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4166864/>. Acesso em: 21 de junho de 2023.

**APÊNDICE A - Formulário de coleta de dados****Formulário de Coleta de Dados****Nome do paciente:****Idade:****Faz o uso de algum medicamento diariamente? Se sim, qual?****Caso faça uso de medicamentos, esse uso acontece a quanto tempo?****Possui alguma doença sistêmica? Se sim, qual?**

## ANEXO A - Parecer CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** INFLUÊNCIA DO USO DE METFORMINA EM PARÂMETROS ÓSSEOS MANDIBULARES RELACIONADOS À DENSIDADE ÓSSEA: ESTUDO DE COORTE

**Pesquisador:** Paulo Goberlânio de Barros Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 74966323.7.0000.5049

**Instituição Proponente:** IPADE - INSTITUTO PARA O DESENVOLVIMENTO DA EDUCACAO LTDA.

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.479.600

#### Apresentação do Projeto:

Segundo a American Diabetes Association, o diabetes é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos. A hiperglicemia crônica do diabetes está associada a danos a longo prazo, disfunção e falência de diferentes órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. A diabetes tipo 1, a causa é uma deficiência absoluta de secreção de insulina. Indivíduos com maior risco de desenvolver esse tipo de diabetes podem frequentemente ser identificados por evidências sorológicas de um processo patológico autoimune ocorrendo nas ilhotas pancreáticas e por marcadores genéticos. Na outra categoria, muito mais prevalente, diabetes tipo 2, a causa é uma combinação de resistência à ação da insulina e uma resposta de secreção de insulina compensatória inadequada. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica grave e comum resultante de uma complexa interação herança-ambiente, juntamente com outros fatores de risco, como obesidade e estilo de vida sedentário. Os sintomas de hiperglicemia acentuada incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, às vezes com polifagia e visão turva. O comprometimento do crescimento e a suscetibilidade a certas infecções também

**Endereço:** Rua João Adolfo Gurgel, nº 133, térreo, salas T11 e T12 - Prédio Central  
**Bairro:** Cocó **CEP:** 60.190-060  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3265-8187 **E-mail:** cep@unichristus.edu.br



Continuação do Parecer: 6.479.600

podem acompanhar a hiperglicemia crônica. As consequências agudas e fatais do diabetes não controlado são hiperglicemia com cetoacidose ou síndrome hiperosmolar não cetótica. A longo prazo, as complicações incluem retinopatia com possível perda de visão; nefropatia levando a insuficiência renal; neuropatia periférica com risco de úlceras nos pés, amputações e articulações de Charcot; e neuropatia autonômica causando sintomas gastrointestinais, geniturinários e cardiovasculares e disfunção sexual. Pacientes com diabetes têm uma incidência aumentada de doença cardiovascular aterosclerótica, arterial periférica e cerebrovascular. Hipertensão e anormalidades do metabolismo das lipoproteínas são frequentemente encontradas em pessoas com diabetes. (Yanling et al., 2014) Nesse sentido, a metformina é a terapia de primeira linha para o tratamento do diabetes tipo 2 (DM2), por possuir fortes efeitos redutores da glicose, perfil de segurança bem estabelecido e um custo relativamente baixo. A metformina é muito eficaz em melhorar o controle glicêmico em pacientes com DM2. No entanto, também demonstrou ter efeitos paradoxais no metabolismo hepático da glicose em pacientes não diabéticos. (Lamoia, et al., 2021) A metformina, é um dos medicamentos mais comumente prescritos para DM2. Estudos pré-clínicos indicaram um potencial efeito ósseo anabólico com promoção da proliferação de osteoblastos, diferenciação e mineralização, diminuição do recrutamento osteoclástico e reabsorção óssea. Muitos desses efeitos são mostrados como sendo mediados pela ativação do Via AMPK (proteína quinase ativada por adenosina 5-monofosfato), transativação de Runx2 via AMPK/USF-1/ Cascata regulatória de SHP e prevenção de alterações indutoras de AGE em células osteoblásticas, entre outras fisiopatologias. Estudos observacionais em animais e humanos indicaram que a metformina tem um efeito benéfico no osso (Nordklint et al., 2018). Este medicamento pode promover a mineralização de células-tronco mesenquimais induzidas, que são derivadas de células-tronco pluripotentes e podem se diferenciar em muitos tipos de células, como adipócitos, osteoblastos e condrócitos, e a diferenciação osteogênica. Seu efeito na diferenciação pode ser regulado por fatores de transcrição celular. Vários experimentos com animais relataram que a metformina pode aumentar

**Endereço:** Rua João Adolfo Gurgel, n° 133, térreo, salas T11 e T12 - Prédio Central  
**Bairro:** Cocó **CEP:** 60.190-060  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3265-8187 **E-mail:** cep@unichristus.edu.br



Continuação do Parecer: 6.479.600

e induzir a diferenciação osteogênica de células tronco mesenquimais. Estudos in vitro revelaram que a metformina pode aumentar a síntese de colágeno tipo I, a atividade da fosfatase alcalina, a deposição de cálcio extracelular e a síntese de osteocalcina e pode reparar lesões ósseas em ratos com diabetes. Além disso, a metformina pode inibir a diferenciação dos osteoclastos e reduzir a atividade dos propeptídeos C-terminais do colágeno tipo I. (Lin Jiating et al., 2019). Contudo, quando usada em doses altas, a metformina pode inibir a deposição do produto final da glicação avançada, reduzir a glicemia, aliviar lesões na coxa e induzir a diferenciação osteogênica. Um estudo multicêntrico mostrou que o tratamento com metformina pode diminuir os marcadores de remodelação óssea em jejum que representam a reabsorção óssea, sugerindo que a metformina pode ter efeitos benéficos nos ossos em pacientes diabéticos. (Wang, Lin-Xia et al., 2020) Além disso, segundo Lin Jiating, 2019, a metformina diminuiu a taxa de fratura em pacientes in vivo e promoveu a osteogênese de osteoblastos em cultura. Os achados mostraram que a metformina pode prevenir a perda óssea em ratos ovariectomizados (OVX) e inibir o ativador do receptor do fator nuclear  $\kappa$ B ligante (RANKL-) induzido pela diferenciação osteoclástica em células macrófagas. Além disso, muitos dados mostraram um efeito protetor de longo prazo da metformina no metabolismo de pacientes diabéticos ou pré-diabéticos. Entretanto, Nordklint, 2018, observou que estudos prospectivos controlados que investigam o efeito da metformina no osso em pessoas com DM2 são escassas, com curtos períodos de acompanhamento, e os estudos apenas comparam a metformina a outros medicamentos antidiabéticos e não placebo. Assim, os efeitos a longo prazo do tratamento com metformina na DMO e TBS em pessoas com DM2 ainda precisam ser mais elucidados.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar a influência do uso de metformina em parâmetros ósseos mandibulares relacionados à densidade óssea

Objetivo Secundário:

- Caracterizar o perfil clínico de pacientes usuários de metformina;

**Endereço:** Rua João Adolfo Gurgel, nº 133, térreo, salas T11 e T12 - Prédio Central

**Bairro:** Cocó

**CEP:** 60.190-060

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3265-8187

**E-mail:** cep@unichristus.edu.br



Continuação do Parecer: 6.479.600

- Caracterizar os índices radiomorfológicos dos pacientes que utilizam a metformina e os que não utilizam a metformina;
- Comparar os índices radiomorfológicos dos pacientes que utilizam a metformina e os que não utilizam a metformina;
- Avaliar a influência do uso de metformina na reabsorção óssea mandibular

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os principais riscos dessa pesquisa se referem à quebra de anonimato das imagens analisadas. No entanto, os pesquisadores envolvidos se comprometem a cegamento das mesmas por meio de recorte do cabeçalho das radiografias onde os nomes dos pacientes aparece e identificação por meio de numeração randomizada.

**Benefícios:**

Como benefícios esperados, esta pesquisa busca aprimorar os conhecimentos acerca da influência do tratamento com metformina em parâmetros ósseos mandibulares relacionados à densidade óssea.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

TRABALHO DE PESQUISA

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

PRESENTES

**Recomendações:**

SEM RECOMENDAÇÕES

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

SEM PENDECIAS

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2229638.pdf	12/10/2023 09:58:03		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	ProjetoLiana.pdf	12/10/2023 09:57:47	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito

**Endereço:** Rua João Adolfo Gurgel, nº 133, térreo, salas T11 e T12 - Prédio Central

**Bairro:** Cocó **CEP:** 60.190-060

**UF:** CE **Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3265-8187

**E-mail:** cep@unichristus.edu.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO  
CHRISTUS - UNICHRISTUS

Continuação do Parecer: 6.479.600

Investigador	ProjetoLiana.pdf	12/10/2023 09:57:47	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Fieldepositario.pdf	12/10/2023 09:56:40	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Coordenadorclinica.pdf	12/10/2023 09:56:23	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto.pdf	12/10/2023 09:56:11	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FORTALEZA, 31 de Outubro de 2023

---

**Assinado por:**  
**OLGA VALE OLIVEIRA MACHADO**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua João Adolfo Gurgel, n° 133, térreo, salas T11 e T12 - Prédio Central  
**Bairro:** Cocó **CEP:** 60.190-060  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3265-8187 **E-mail:** cep@unichristus.edu.br