



RENORBIO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

ESTIMATIVA DOS NÍVEIS GLICÊMICOS A PARTIR DO pH SALIVAR:
desenvolvimento de um kit de diagnóstico.

BISMARCK ASCAR SAUAIA

São Luís/Maranhão

2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

ESTIMATIVA DOS NÍVEIS GLICÊMICOS A PARTIR DO pH
SALIVAR: desenvolvimento de um kit de diagnóstico.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal do Maranhão (UFMA), como requisito parcial para obtenção do grau de DOUTOR EM BIOTECNOLOGIA.

Área de Concentração: Biotecnologia em Saúde

Orientando: Bismarck Ascar Sawaia

Orientador: Prof. Dr^a. Ana Lúcia Abreu Silva

São Luís/Maranhão
2016

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**

Sauaia, Bismarck Ascar.

Estimativa dos níveis glicêmicos a partir do pH salivar: desenvolvimento de um kit de diagnóstico / Bismarck Ascar Sauaia. – 2015.

62f.

Impresso por computador (fotocópia).

Orientadora: Ana Lúcia Abreu Silva.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, 2015.

1. Biotecnologia – Diagnóstico – Diabetes 2. Insulina 3. Kit de Reagentes para Diagnóstico

I. Título

CDU 616.379 – 008.64:60

ESTIMATIVA DOS NÍVEIS GLICÊMICOS A PARTIR DO pH SALIVAR:
desenvolvimento de um kit de diagnóstico.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal do Maranhão (UFMA), como requisito parcial para obtenção do grau de DOUTOR EM BIOTECNOLOGIA.

APROVADO EM: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Orientador (a):

Examinador (a):

Examinador (a):

Examinador (a):

Examinador (a):

DEDICO

A DEUS, por demonstrar sua presença em todos os momentos de minha vida, especialmente durante essa caminhada.

A MEUS PAIS, *in memoriam*.

À minha esposa Adalgisa e aos nossos filhos José e Rayssa, por acreditarem na vitória dessa, que não será a última batalha na busca incessante do conhecimento, e que, uma vez nossa, será de todos eternamente.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me ofertar sabedoria e força na realização de um objetivo de vida.

À Universidade Federal do Maranhão e a todo o grupo que Coordena o Programa da Rede Nordeste de Biotecnologia, pela oportunidade de integrar esta equipe.

À Professora Dr^a Ana Lúcia Abreu Silva, pela orientação.

Ao Professor Dr. Lívio M. Costa Junior, Coordenador do Programa de Doutorado da Rede Nordeste de Biotecnologia na UFMA, por sua dedicação, organização e compromisso com o programa.

Ao Professor Edson Diniz Ferreira Filho, estatístico, professor adjunto da UFMA, por sua colaboração nas análises estatísticas e construção dos resultados.

Aos meus pais, *in memoriam*, pela presença permanente em minha vida pessoal, profissional e espiritual. Obrigado pelos ensinamentos. Que Deus os guarde.

À José da Assunção G. Mendes, ilustre amigo de trabalho, pelas orações e palavras de força que me ajudaram a superar os momentos mais difíceis dessa caminhada.

Ao Amigo Bruno Bavaresco, pelo reforço positivo em alguns momentos de desânimo.

Aos alunos que me auxiliaram durante a coleta de dados, pela dedicação.

À Pablo Lima Estagiário do NIT/UFMA, por suas críticas construtivas, paciência, compreensão e disponibilidade na construção dos textos da patente resultante deste trabalho.

Tudo se degenera, se sucede e se repete fatalmente...

Maquiavel

RESUMO

A estimativa dos níveis de açúcar no sangue, por método invasivo, atualmente é rotina no atendimento de emergência e ambulatorial das unidades públicas de saúde, assim como, no controle e monitoramento glicêmico domiciliar, para prevenir variações, que podem evoluir em complicações oftalmológicas, renais, vasculares, neurológicas, entre outras. Com a finalidade de minimizar gastos e disponibilizar um kit de baixo custo, acessível e não invasivo para a determinação de níveis glicêmicos capilares, foi criado um modelo matemático linear de conversão dos valores do potencial Hidrogeniônico (pH) salivar em glicêmico capilar. Após assinatura do Termo de Consentimento livre e Esclarecido (TCLE) e preenchimento do questionário de avaliação contendo dados pessoais, clínico e de histórico familiar do paciente, coletou-se uma gota de sangue da extremidade do indicador direito, a qual foi submetida à glicosímetro para a definição do nível de glicemia, e a seguir, em um recipiente de 5 ml, coletou-se 2 ml de saliva para leitura do pH em pHgâmetro digital. A coleta foi realizada entre os meses de maio a novembro de 2014, sendo a amostragem constituída por 333 exames de Glicemia Capilar (GC) e pH do fluido, de voluntários, adultos, não diabéticos, em jejum alimentar de 2 a 4 horas, os quais foram selecionados aleatoriamente, provenientes da demanda da clínica médica e de fisioterapia do UNICEUMA. Os resultados após tabulados no banco do programa EPINFO 2000 e, analisados com auxílio do Software Bioestat 5.3 a partir da aplicação do teste de correlação de *Pearson* apresentaram o valor de r (coeficiente de correlação) igual a $-0,7522$, admitindo-se a existência de correlação entre GC e o pH salivar. Em seguida, definiu-se a forma matemática em que as variáveis estão relacionadas, nesse caso, uma reta. Desta forma, a partir da aplicação do teste de regressão linear simples obteve-se o coeficiente de determinação ou explicação da correlação entre GC e pH da saliva: $R^2 = 0,5658$. Considerando-se o nível de decisão $\alpha = 0,05$, estabeleceu-se um modelo matemático: $y = a + bx$, sendo $a = 9,3286$ e $b = -0,0278$. Logo, calculando glicemia a partir do pH ($\text{pH} = F(\text{Glicemia})$); temos: **$\text{GC} = (\text{pH} - 9,3286) / -0,0278$** . Os resultados demonstraram a relação entre valores de GC (mg/dl), seu correspondente no pH da saliva e o diagnóstico, respectivamente: $\text{GC} < 70 \rightarrow \text{pH} > 7,94$ com (Variação $(\Delta) = 7,784$ a $8,096$) = Risco Hipoglicêmico; GC Entre 70 e 100 $\rightarrow \text{pH}$ 7,94 a 6,69 = Faixa de Segurança ou normalidade; $\text{GC} > 100 \rightarrow \text{pH} < 6,69$ com ($\Delta = 6,536$ a $6,848$) = Risco Hiperglicêmico. O modelo matemático proposto pode ser utilizado para a definição de um kit de diagnóstico na estimativa dos níveis glicêmicos, a partir do pH salivar por método não invasivo, de baixo

custo, socialmente acessível, com menos trauma em pacientes adultos hígidos ou com risco de desenvolver a diabetes.

Palavras-Chave: Biotecnologia; Diagnóstico; Diabetes; Insulina; kit de Reagentes para Diagnóstico.

ABSTRACT

Estimation of blood glucose levels using invasive methods currently is a routine in emergency and ambulatory attendance of public health services, as well as in residential glucose monitoring, in order to prevent glucose levels variation, which may evolve to ophthalmic, renal, vascular and neurological complications. In order to develop a low-cost, socially accessible and non-invasive method to establish blood glucose levels, it was created a linear conversion mathematical model from salivary hydrogenionic potential (pH) values to blood glucose level. After signing the informed consent form and filling out the survey questionnaire to gather personal, clinical and family history data, it was collected a drop of blood from the tip of the right index finger, which was submitted to the glucometer for blood glucose level determination and after that, it was also collected 2 mL of saliva in a 5ml glass Beacker to salivary pH definition with a digital pH meter. Data collection was performed between May and November, 2014, with a sample of 333 capillary blood glucose (CG) and salivary pH tests from non - diabetic adult volunteers, in fasting state from 2 to 4 hours after last meal, who were randomly selected from medicine and physiotherapy clinics of UNICEUMA. After entering data in EPINFO 2000 program, results were analyzed with *Pearson's* correlation coefficient (r) in Bioestat 5.3 Software and presented a value of $-0,7522$, showing the existence of a correlation between capillary blood glucose and salivary pH. Then, we defined that variables were related in a mathematical form of a straight line. Thus, we found the coefficient of determination between capillary blood glucose and salivary pH using simple linear regression test: $R^2 = 0,5658$. Regarding alpha level = 0.05, we established a mathematical model: $y = a + bx$, where $a = 9.3286$ and $b = - 0.0278$. So, after calculating blood glucose level from pH ($pH = F$ (Glycemia)); we have: **$CG = (9.3286 - pH)/0.0278$** . The results demonstrated the relation among CG values (mg/dl), corresponding salivary pH and the diagnosis respectively: $CG < 70 \rightarrow pH > 7,94$ with (Variation (Δ) = 7,784 to 8,096) = Hypoglycemic Risk; CG between 70 and 100 $\rightarrow pH$ 7,94 to 6,69 = Security Gap or normality; $CG > 100 \rightarrow pH < 6,69$ with ($\Delta = 6,536$ to 6,848) = Hyperglycemic Risk. The proposed mathematical model may allow the definition of a diagnostic kit to estimate blood glucose levels from salivary pH through a non-invasive, low-cost, socially accessible and less traumatic method either in healthy patients or at risk for developing diabetes.

Keywords: Biotechnology; diagnosis; diabetes; insulin; diagnostic reagents kit.

LISTA DE QUADROS, TABELAS E GRÁFICOS

Quadro 1. Prevalência da DM, na população adulta do Brasil em 2013	22
Tabela 1. Distribuição dos voluntários investigados, segundo o sexo, média do peso e altura, IMC. São Luís, MA, 2015	39
Tabela 2. Parâmetros de equivalência entre os valores glicêmicos e pH salivar	41
Gráfico 1. Correlação e Regressão da GC sobre o pH Salivar	41
Tabela 3. Distribuição dos valores de conversão: pH salivar – GC	42

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS E SÍMBOLOS

- 1 – ADA – Associação Americana de Diabetes
- 2 – EUA – Estados Unidos da América
- 3 – DM – Diabetes Mellitus
- 4 – DM 1 – Diabetes Mellitus tipo 1
- 5 – DM 2 – Diabetes Mellitus tipo 2
- 6 – DMG – Diabetes Mellitus Gestacional
- 7 – DM 1 – LADA – Diabetes Mellitus tipo 1 de forma lentamente progressiva/Diabetes Auto - Imune Latente do Adulto ou Diabetes Mellitus tipo 2 Magro
- 8 – GC – Glicose Capilar
- 9 – HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
- 10 – HbA1c – Hemoglobina Glicada
- 11 – IC – Índice de Confiança
- 12 – IMC – Índice de Massa Corpórea
- 13 – INPI – Instituto Nacional de Propriedade Intelectual
- 14 – pH – potencial Hidrogeniônico
- 15 – (Δ) = Variação do pH

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 Modelo Matemático	19
2.2 Diabetes	21
2.2.1 Conceito, classificação, etiologia e incidência	21
2.2.2 Epidemiologia	22
2.2.3 Profilaxia e anormalidades metabólicas associadas	24
2.2.4 Diagnóstico	26
2.2.5 Relação entre metabólitos e a fisiopatologia do DM	27
2.2.6 Métodos atuais e inovações para a avaliação glicêmica no diagnóstico da DM	28
2.3 A Saliva	29
2.3.1 Conceito, propriedades, composição, capacidade tampão e função do Fluido Salivar	29
2.3.2 Fluxo e composição salivar como elementos preditores de doenças	30
2.3.3 A Saliva como espécime de estudo, monitoramento e diagnóstico clínico/experimental	31
2.3.4 Fatores que influenciam na função e no fluxo salivar	33
3. OBJETIVOS	34
3.1 Objetivo Geral	34
3.2 Objetivos Específicos	34
4. METODOLOGIA	35
4.1 População amostral, origem e período de coleta de dados	35
4.2 Faixas Glicêmicas, sua relação com o pH Salivar	35

4.3 Tipo de estudo	36
4.4 Condição ética	36
4.5 Coleta do material	36
4.6 Critérios de inclusão e exclusão	37
4.7 Hipóteses de nulidade	37
4.8 Procedimento estatístico	37
5. RESULTADOS	39
5.1 Análise descritiva da população	39
5.2 Análise estatística	39
5.3 Definição e descrição do Modelo Matemático proposto	40
5.4 Faixas de GC e sua relação com o pH salivar para estimativa de diagnóstico	42
6. DISCUSSÃO	43
7. CONCLUSÕES	48
8. PERSPECTIVAS CLÍNICAS	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
APÊNDICES	63
ANEXOS	73

1 INTRODUÇÃO

A partir do século XX, o homem buscou, de maneira eficaz, diagnosticar, prevenir, controlar e tratar as doenças crônicas, em particular o diabetes (BRASIL, 2009).

O Diabetes Mellitus (DM) é a condição crônica caracterizada por hiperglicemia resultante da disfunção na ação da insulina e ou de sua secreção. É uma doença que se destaca pela gravidade das complicações de ordem oftalmológica, renal, nervosa ou vascular, que tornam o tratamento oneroso para o paciente e para o sistema público de saúde (CORTEZ et al., 2014).

O número de casos de DM aumenta, principalmente nos países em desenvolvimento. Estima-se que, mundialmente, existam 382 milhões de diabéticos, podendo atingir 471 milhões em 2035. Tal prevalência está associada à incidência crescente da obesidade e sedentarismo, ao crescimento e envelhecimento populacional, à urbanização e ao aumento da sobrevida de pacientes com DM (OLIVEIRA, VENCIO, 2014).

O diagnóstico e controle do diabetes devem ser rigorosos, visando evitar as complicações da doença; no entanto, os testes atualmente disponíveis no mercado, como glicemia plasmática de jejum ou casual, teste de tolerância oral à glicose, Hemoglobina Glicada (HbA1c) e Glicemia Capilar (GC), constituem procedimentos invasivos e de alto custo, que envolvem a coleta de sangue, promovendo desconforto e ansiedade nos pacientes, principalmente naqueles submetidos a monitoramento periódico. Dessa forma, configura-se a necessidade do desenvolvimento de novas medidas que sirvam ao rastreamento populacional em indivíduos de alto risco para a doença, bem como ao melhor acompanhamento e controle metabólico dos portadores de diabetes. Nesse contexto, a utilização de biomarcadores salivares surge como ferramenta alternativa e não invasiva no diagnóstico e monitoramento dessa doença (MASCARENHAS, FATELA, BARAHONA, 2014; OLIVEIRA, VENCIO, 2014; ADA, 2015; SRINIVASAN et al., 2015).

A saliva, por sua semelhança química com o sangue, representa excelente fluido alternativo para esta finalidade. Segundo Lima et al (2014), a saliva é uma secreção aquosa encontrada na cavidade oral, que constitui material biológico dinâmico,

de alta complexidade, e que, em contato com a superfície mucosa, sofre influência de diversos fatores, podendo refletir os estados de saúde e doença do organismo.

O século XXI tem sido marcado pela otimização e refinamento dos resultados em pesquisa a partir da aplicabilidade de modelos matemáticos em diversas áreas. Muitos exemplos podem ser citados, entre eles: modelos matemáticos para avaliar desastres ambientais, para calcular a viabilidade econômica de microcentrais hidrelétricas, prever lesões musculares em atletas, reproduzir a fisiologia do córtex cerebral, definir o prognóstico do câncer de próstata, estabelecer o crescimento de tumores e diagnosticar a febre aftosa em bovinos, entre outros (CASTANHO, 2005; MELO, CASTANHO, 2008; CASTANHO, 2009).

A modelagem matemática tem se destacado na medicina, sobretudo na área da farmacologia, com a utilização de modelos, especialmente no aprimoramento e concepção de novas fórmulas, reduzindo custos, determinando concentrações, vias de administração e efeitos farmacodinâmicos (SIEPMANN, SIEPMANN, 2008).

Alguns autores, como Massad et al (2004), classificam os modelos matemáticos em medicina como estocásticos, ou seja, aqueles que incorporam elementos probabilísticos ou determinísticos, nos quais, dadas as condições iniciais e os valores dos parâmetros, a evolução das variáveis é determinada pela estrutura do modelo. Desta forma, este trabalho propõe um modelo matemático como alternativa na determinação de faixas glicêmicas a partir dos valores do potencial Hidrogeniônico (pH) da saliva. Ressalta-se que não foram evidenciados, na literatura, estudos experimentais que demonstrem de forma clara e bem definida esta conversão.

Apesar de ainda não existirem critérios bem precisos para a prática clínica, pesquisas recentes buscam os efeitos da diabetes sobre biomarcadores salivares, especialmente a glicose, para estabelecer métodos não invasivos de diagnóstico e monitoramento da doença (JURYSTA et al., 2009; SRINIVASAN et al., 2015).

O desenvolvimento de um método de diagnóstico e rastreamento para aferição da GC de maneira menos invasiva e onerosa, mais confortável e acessível, justifica esta pesquisa. A pesquisa propiciou um pedido de depósito de patente nº 71, no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), Sistema de Gestão da Qualidade, Diretoria de Patentes (ANEXO 1) e a submissão de um artigo científico ao Journal of Diabetes Research (fator de impacto 2.164) (APÊNDICE 7).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Modelos Matemáticos

De acordo com Neumaier (2003), o modelo matemático pode ser definido como método de representação de um sistema real de uma determinada área em formulações moldáveis e gerenciais, em que de forma analítica permite uma visão e orientação para resolver um problema. Os modelos ajudam a descrever diferentes aspectos do mundo real, suas interações e a dinâmica por meio da matemática. Com o advento da computação foi possível desenvolver a modelagem matemática, que muito tem ajudado a ciência (QUARTERONI, FORMAGGIA, 2004).

Na classificação dos modelos matemáticos citam-se: modelos determinísticos, que se fundamentam no raciocínio dedutivo e são utilizados em situações que conhecemos o processo a ser modelado ou em grandes populações. Tal modelo decorre das condições iniciais e dos valores dos parâmetros investigados, excetuando-se aqueles determinísticos de dinâmica caótica, em que a evolução do sistema é sensível especificamente às condições iniciais; modelos computacionais, aqueles que representam sistemas de simulação de modelos estocásticos, com elementos probabilísticos, para reproduzir a dinâmica dos sistemas reais; modelos analíticos ou dinâmicos, aqueles determinísticos que descrevem alterações temporais das variáveis a serem modeladas, com menor ou maior realismo biológico, associado a equações diferenciais, integrais ou funcionais (MASSAD et al., 2004).

Nas últimas décadas, a literatura mostra que o modelo matemático passou a ser utilizado na área médica para estudo de doenças como leishmaniose (DYE, 1996), tuberculose, HIV (HOUBEN et al., 2014), malária (SÉLPUVEDA et al., 2015).

A farmacologia é uma área em que ensaios *in silico* podem contribuir de forma significativa na redução do número de experimentos, reduzir custo além de ajudar a otimizar a concepção de novas formas farmacêuticas, determinar a melhor concentração e via de administração e os efeitos farmacodinâmicos (SIEPMANN, SIEPMANN, 2008).

Em relação à diabetes, o modelo matemático pode exercer um papel importante no entendimento do comportamento e no mecanismo complexo dessa doença. Nesse sentido, numerosos modelos matemáticos, métodos estatísticos têm sido desenvolvidos

para estudar diversos aspectos que variam desde a biologia celular e molecular até à pesquisa em serviços de saúde (AJMERA et al., 2013).

Apesar da importância dos modelos matemáticos, há poucos estudos que envolvem modelo matemático e diabetes, como por exemplo, Oria-Piño et al (2006) que descrevem um modelo matemático para avaliar a eficácia e efetividade da autoanálise no controle glicêmico de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2). O desenvolvimento de modelos matemáticos também podem ser ferramentas úteis na predição das complicações do diabetes, tais como: obesidade, retinopatia, pé diabético, nefropatia, não cicatrização de feridas e doenças coronárias (WAUGH et al., 2007; AL-HASHMI et al., 2009; SILVER et al., 2015). Modelos de equações matemáticas representam um conjunto de técnicas de tratamento de dados com suas raízes relacionadas a diferentes áreas do conhecimento (PILATI, LAROS, 2007).

A aplicabilidade desses modelos pode ser evidenciada em diversos estudos das ciências da saúde: alternativa de modelagem matemática foi proposto por Rocha et al. (2015), para estimar a fração de cura do câncer; Estudos matemáticos definem o fracionamento ideal da radioterapia para o tratamento de gliomas de baixo grau (GALOCHKINA, BRATUS, PÉREZ-GARCIA, 2015); Medidas morfométricas da topografia dos dentes determinadas por algoritmos geométricos fornecem informações úteis sobre a dieta alimentar dos pacientes, a partir da determinação de planos oclusais para cada dente (BOYER, 2015); Análise de dados ordinais nas previsões genômicas, em especial do câncer de mama (MONTESINOS-LÓPEZ, 2015; HERNANDEZ, SIQUEIROS – GARCIA, 2015).

Foram propostas e validadas equações matemáticas de regressão linear com testes matemáticos específicos e significância de 5%, para estimativa do pico de consumo de oxigênio em crianças, através da corrida/caminhada de 9 minutos (PALUDO, et al., 2014). Agrawal et al (2013), em estudo realizado com 40 indivíduos diabéticos e 40 não diabéticos, selecionados aleatoriamente, para estimar a faixa de glicose plasmática e a faixa de glicose salivar, em jejum, dos indivíduos diabéticos e não diabéticos, obteve coeficiente de correlação respectivo: 0,40 e 0,58, comprovando a magnitude da relação entre as variáveis estudadas, o que acaba por demonstrar, justificar e evidenciar a saliva como material biológico alternativo de diagnóstico a ser utilizado.

2.2 Diabetes

2.2.1 Conceito, classificação etiologia e incidência.

O diabetes representa um grupo de doenças metabólicas, caracterizadas por hiperglicemia, frequentemente associadas a complicações, disfunções e insuficiência no funcionamento de vários órgãos. A falha na secreção ou na ação da insulina que resulta em DM pode envolver destruição das células beta nas ilhotas pancreáticas, resistência à ação do hormônio, distúrbios de sua secreção, entre outros processos patogênicos. (MIRANZI et al., 2008; OLIVEIRA, VENCIO, 2015).

A classificação atual do DM baseia-se em sua etiologia, incluindo quatro classes clínicas: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), DM2, outros tipos específicos de DM e Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) (ANEXO 2), além de categorias de pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância a glicose diminuída, fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (ADA, 2015; OLIVEIRA, VENCIO, 2015).

Quanto à etiologia e incidência, o diabetes tipo juvenil ou DM 1, de baixa frequência, estar associado a processo auto-imune, manifestando-se simultaneamente com outras doenças dessa natureza; o tipo adulto ou DM 2, mais frequente dentre os casos, decorre de uma deficiência relativa de insulina e está associado ao sobrepeso e à resistência insulínica; a forma gestacional, de incidência significativa, difícil etiologia e diagnóstico controverso, apresenta valores hiperglicêmicos que espontaneamente regularizam-se após o parto, podendo reaparecer tardiamente; e os outros tipos específicos, que decorrem de defeitos genéticos, são menos frequentes (ADA, 2010; 2015).

O desenvolvimento do DM 1 pode ocorrer rapidamente, acometendo crianças e adolescentes; ou ainda lenta e progressiva, a Diabetes Auto-Imune Latente do Adulto ou DM 2 Magro (DM 1 – LADA), geralmente manifesta-se em adultos e, embora com uma clínica semelhante ao DM 1 auto-imune, é muitas vezes erroneamente identificado como DM 2, principalmente por surgir tardiamente. Atualmente, 7% a 8% dos pacientes, diagnosticados para DM 2, podem ter DM 1 – LADA (ADA, 2012).

A deficiência na ação do hormônio não representa, isoladamente, para o diabetes do adulto, um parâmetro de diagnóstico, pois em alguns indivíduos os valores

dosados são normais (ADA, 2015).

2.2.2 Epidemiologia

Esta doença epidêmica de larga expansão, progressiva e multifatorial, acomete, no continente europeu, cerca de 56.3 milhões de pessoas, o correspondente a 8.5% da população adulta, com idade entre 20 e 79 anos. Em Portugal, os últimos levantamentos registraram 1 milhão de diabéticos, com idade entre 20 e 79 anos, sendo a faixa etária mais afetada entre 60 e 79 anos (COSTA, SANTIAGO, CARVALHEIRO, 2014).

A Federação Internacional do Diabetes estimou que, em 2014, existiam no mundo cerca de 387 milhões de pessoas portadoras da enfermidade, com uma taxa de 4,9 milhões de óbitos. Nas Américas Central e do Sul, a frequência de casos pode variar de 24 milhões em 2013 para 38,5 milhões em 2035. No Brasil, estima-se que os 11,9 milhões de casos, registrados em 2013, podem evoluir para 19,2 milhões em 2035 (ISER et al., 2015).

O quadro a seguir demonstra a prevalência da DM, em adultos, com 18 e mais anos, na população brasileira, segundo o sexo.

Quadro 1. Prevalência da DM, na população adulta do Brasil em 2013.

Diabetes/Adultos/Sexo	n	%
Homens	3.688,369	2,507
Mulheres	5.433,262	3,693
Total Geral	9.121,631	6,2

Fonte: ISER et al., 2015.

O diabetes, já considerado um problema mundial de saúde pública, apresentou uma projeção global de 35% no número de novos casos para 1998, com um crescimento de 1,4%, entre 1995 e 2025; crescimento este, estimado em 48% nos países em desenvolvimento e 27%, nos desenvolvidos (MORAES et al., 2010). Atualmente, acomete mais de 180 milhões de pessoas no mundo, podendo alcançar o dobro de casos em 2030, com a América Latina e Caribe somando 19 milhões, e o Brasil 11,3 milhões de diabéticos. De alta prevalência, a DM 2 apresenta maior número de casos entre

idosos em função da morbidade e risco vascular cardíaco e cerebral (MENDES et al., 2011).

Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças, em 2011, nos Estados Unidos da América (EUA), o número de diabéticos idosos, com 60 anos ou mais, passou de 12,2 milhões em 2007, com um percentual de 23,1%, para 10,9 milhões, o equivalente a 26,9% dos idosos (<http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/ndfs> 2010. acessado em 19/jan/2016).

No Brasil, nos anos 80, estimou-se que a prevalência do DM, assim como a tolerância à glicose diminuída, na população adulta com idade entre 30 e 69 anos, residentes em áreas metropolitanas do país, alcançaria 8%. Tal prevalência variava de 3% a 17%, entre faixas de 30 a 39 anos e de 60 a 69 anos. Dados mais recentes apontam para taxas mais elevadas, com 13,5% em São Carlos - SP e 15%, em Ribeirão Preto - SP. (BOSI et al., 2009; MORAES et al., 2010).

Nos anos 90, pesquisas sobre a prevalência do diabetes já evidenciavam diferenças entre faixas etárias e populações de diferentes nações. Nos EUA, metade da população adulta apresentava a doença. Atualmente, no Brasil, houve um acréscimo de 2,7% de 30 a 59 anos e de 17,4% entre 60 a 69 anos. O aumento da prevalência do DM está relacionado com o estilo de vida, alimentação e suscetibilidade genética (OLIVEIRA, VENCIO, 2014).

Segundo dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, historicamente, a diabetes apresentou um aumento contínuo das taxas populacionais, de 4,1%, em 1987 a 5,5%, em 2006 e 6,9%, em 2013; com a frequência dos exames preventivos alcançando 5,6%, sendo 5,2% entre homens e 6,0% entre mulheres. Na cidade de São Luís, as frequências de DM para adultos homens e mulheres alcançaram, respectivamente, 5,7% e 3,8%, em 2012. (BRASIL, 2012; 2013).

No século XXI, no Brasil, com as manifestações clínicas iniciais mais conhecidas, definiu-se, para o DM 1, acentuada incidência e variação geográfica, com 7,6 casos para 100.000 habitantes; aumento das taxas de mortalidade proporcional à idade, variando de 0,5 na faixa etária de 0 a 29 anos; a 213,4 com 60 ou mais anos, favorecendo um maior número de pesquisas sobre o diagnóstico, acompanhamento e tratamento da doença (BRASIL, 2013).

De etiologia multifatorial, a DM apresenta, no Brasil, alta incidência, com maior prevalência em mulheres idosas, com sobrepeso/obesidade, sedentárias, de menor nível de escolaridade, com diagnóstico de alteração nos valores de glicemia plasmática de jejum ou causal ou teste de tolerância oral à glicose e, quadro clínico do diabetes (PETERMANN et al., 2015).

Os custos decorrentes da perda de produção na população latino-americana, em função do DM, alcançam até cinco vezes mais àqueles originados de fontes diretas, fato que se agrava à medida que são limitados os acessos à boa assistência em saúde, aumentando as complicações decorrentes da doença que, na sua maioria, geram incapacidades, morbidades permanentes e morte prematura. Portanto, a cronicidade, os custos econômicos, sociais, familiares e do sistema de saúde, na América Latina e no Brasil, tornam a doença muito onerosa (BAHIA et al., 2011).

Nas declarações de óbitos é frequente, entre as causas mortis, a presença de complicações da DM, sobretudo as relacionadas aos sistemas cardio e cerebrovascular (BRASIL, 2013; OLIVEIRA, VENCIO, 2015).

2.2.3 Profilaxia e anormalidades metabólicas associadas

A profilaxia do DM deve ser prioridade na gestão da saúde por causa da sua morbi-mortalidade e suas complicações. As medidas de prevenção primárias como combate ao sedentarismo, obesidade e hábitos alimentares não saudáveis; bem como, a identificação e tratamento de indivíduos de alto risco para diabetes são as mais eficientes. Apesar dessas ações reduzirem os custos com saúde e promoverem a melhoria na qualidade de vida do paciente, Ekoé et al. (2008), afirmaram que são muito pouco implementadas, ou seja, na prática predominam as medidas secundárias, que normalmente são aplicadas após o aparecimento da doença e que aumentam os custos, especialmente no tratamento das complicações agudas e crônicas.

Sobre a profilaxia da DM 2, diminuição de custos e redução da mortalidade, as intervenções para a prevenção da diabetes deveriam alcançar anormalidades metabólicas, tais como: obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (BRASIL, 2009).

A alimentação e a ausência da prática de atividade física estão relacionadas com o aumento na prevalência e custos do diabetes. A inatividade física compromete a

qualidade de vida e culmina em impacto econômico ao sistema público de saúde. Indivíduos mais suscetíveis à DM, na profilaxia primária, devem manter uma atividade física no combate ao sobrepeso e ou obesidade, em particular nas populações com tolerância à glicose diminuída. Assim, o estímulo a uma dieta saudável e à prática da atividade física representam intervenções mais efetivas que o uso de metformina ou outras drogas profiláticas (BIELEMANN, KNUTH, HALLAL, 2010).

A eficácia da modificação do estilo de vida na incidência do DM 2, em indivíduos com concentrações plasmáticas de glicose de jejum alteradas, demonstrou que o aumento de atividade física promove a diminuição do peso e a melhora na tolerância à glicose diminuída. Além disso, a redução de peso, mesmo que modesta, contribui na profilaxia do DM 2, especialmente em indivíduos com glicemia de jejum entre 100 a 125 mg/dl (BRASIL, 2014).

Para Nakagaki, Mc Lellan (2013), intervir no estilo de vida, especialmente nos casos de tolerância à glicose diminuída, tem demonstrado uma redução de até 58% do risco de desenvolver DM. A prática regular de atividade física e o acompanhamento nutricional são importantes medidas na promoção da qualidade de vida para prevenir ou tratar diabetes, favorecendo o gasto energético total e o controle glicêmico, reduzindo os fatores de risco cardiovasculares, uso de hipoglicemiantes e mortalidade.

Em relação à profilaxia secundária do DM 2, são necessárias ações que promovam a redução dos riscos de complicações, frequência e duração das internações, tais como: tratamento e redução do risco da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), dislipidemia e de patologias cardiovasculares; prevenção de ulcerações nos pés e de amputações nos membros; diagnósticos precoces para retinopatias e microalbuminúria; redução do consumo de cigarro; e prevenção da insuficiência renal (ADA, 2012).

No que tange as estratégias de prevenção do DM 2, são os fatores de risco modificáveis, o alvo da intervenção; destacando-se a obesidade, o sedentarismo, o tabagismo e a nutrição. Com a definição desses fatores, programas preventivos são aplicados com indicação clínica direcionada, especialmente na modificação do comportamento, uso de medicamentos e até mesmo emprego de tratamento cirúrgico (MEDEIROS et al., 2012).

2.2.4 Diagnóstico

Para a Associação Americana de Diabetes (ADA), 2012; 2015: no tipo DM 1, os sintomas iniciais demonstram abruptamente o diagnóstico da diabetes; no tipo DM 2, devem ser considerados a evolução das alterações da glicemia de jejum e tolerância à glicose diminuída, resultantes da resistência insulínica e alterações funcionais das células beta pancreáticas. São três os critérios empregados atualmente para o diagnóstico do DM: sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal; glicemia casual > 200 mg/dl; e glicemia de jejum \geq 126 mg/dl (7mmol/l). Em caso de pequenas elevações da glicemia, deve-se empregar o teste de tolerância oral à glicose, glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75g de glicose >200mg/dl.

Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, no diagnóstico da diabetes gestacional, são recomendados os mesmos procedimentos e valores referidos a não gestantes, indicativos de diabetes ou de tolerância à glicose diminuída.

Considerando a avaliação do grau de exposição à glicemia e a estabilidade de seus valores após a coleta, a HbA1c passou a ser utilizada a partir de julho de 2009, no diagnóstico da DM, em janeiro de 2010, a ADA acresceu às recomendações a HbA1c > 6,5% significativa de diabetes, devendo ser confirmada em nova coleta, que seria dispensável em caso de sintomas ou glicemia > 200 mg/dl; HbA1c entre 5,7% e 6,4% representando risco de desenvolver diabetes, sendo o valor de 6,5% escolhido com base no ponto de inflexão para a prevalência de retinopatia e o valor de 5,7%, com sensibilidade de 66% e especificidade de 88% para predizer o desenvolvimento do DM nos 6 anos subsequentes (ADA, 2010; 2012; 2015). Rizzardi, Cunha (2013) relataram ainda que o diagnóstico de HbA1c = 6,5%, compatível com DM e, indivíduos de variações entre 6,0% e 6,4%, sob alto risco de evoluir para a diabetes, deve considerar diferenças entre seus níveis e a glicemia, excluindo-se os quadros de hemoglobinopatias, anemia hemolítica e ferropriva, condições de alteração dos níveis de HbA1c associadas à manifestação do DM.

Diante dos critérios apresentados, o diagnóstico do DM por glicemia plasmática possui nível A de evidência, comprovado através de estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência e com maior nível de evidência científica, considerando o tratamento, prevenção, etiologia, prognóstico, diagnóstico preferencial e prevalência de sintomas. Porém, no que diz respeito à HbA1c, são necessários mais

estudos (http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf. Accessed 10/04/2014.14; JOHN, 2012; TSUGAVA, MUKAMAL, DAVIS, 2012).

Os níveis de GC, em relação à glicemia plasmática de jejum ou causal demonstram divergência de valores, tornando-se necessário a associação de outros mecanismos mais apropriados, tais como os níveis de HbA1c, para determinar a prevalência de diabetes em populações (TIRIMACCO, et al., 2010; OLIVEIRA, VENCIO, 2014, 2015).

2.2.5 Relação entre metabólitos e a fisiopatologia do DM

Muitos metabólitos presentes no sangue, urina e saliva têm sido associados à DM. Os tipos energéticos mais comumente avaliados e que representam as vias metabólicas do organismo são: glicose, colesterol, beta-hidroxibutirato e ácidos graxos livres; relacionados ao metabolismo protéico, avaliam-se a uréia, hemoglobina, albuminas, globulinas e proteínas totais; no contexto do metabolismo mineral, encontram-se sob investigação o cálcio, fósforo inorgânico, magnésio, sódio, potássio, manganês, ferro, cobre, zinco e o cobalto (YOUSRI et al., 2015).

As relações entre metabólitos e diabetes caracterizam uma complexa rede de associação de diferentes vias, assim como, o diagnóstico da glicemia que pode ocorrer, por deficiência pancreática, com distúrbios na função das células β comprometendo assim a produção de insulina e conseqüente aumento na secreção de glucagon, diminuição da captação de glicose pelos músculos esqueléticos e aumento de sua liberação no fígado com redução do efeito das incretinas (CENEVIVA et al., 2011; YOUSRI et al., 2015).

As relações entre metabólitos e a DM 2, causada pela resistência à insulina e obesidade, ocorre quando o pâncreas secreta insulina normalmente, mas sobram insulina e glicose no sangue e células com pouca glicose. Com a liberação de muita insulina pelo pâncreas, ocorre destruição das células β , conseqüente ausência na produção de insulina pelo órgão e, sua necessidade de administração, assim como de medicamentos para aumentar a sensibilidade à insulina (GUYTON, HALL, 2011; YOUSRI et al., 2015).

A resistência a insulina, caracterizada por uma alteração fisiopatológica que antecede ou contribui para a ocorrência da diabetes, prevalece em 25% a 30% da

população em geral, representando uma condição que decorre da funcionabilidade do organismo, como nos casos de gestação ou de uma condição patológica, como nos casos do DM 2, que em associação com a obesidade, hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica, alterações do metabolismo da glicose e dislipidemia, pode atingir mais de 90% dos portadores (GALL et al., 2010).

Para Cobb et al (2013), os marcadores da glicemia na saliva, representam ferramentas no controle glicêmico e na prevenção do DM, de baixo custo e fácil obtenção.

2.2.6 Métodos atuais e inovações para a avaliação glicêmica no diagnóstico da DM

Atualmente, o diagnóstico é laboratorial, com determinação de faixas de alterações glicêmicas no plasma e dosagens enzimáticas para definição das categorias de tolerância à glicose e DM. As dosagens de glicemia plasmática, necessariamente com fluoreto, são: em jejum, mínimo de 8h, insuficiente, reflete resultado pontual; pós – prandial, 1 a 2 h após a ingesta alimentar, avalia picos hiperglicêmicos, insuficiente, pois reflete também medida pontual; dosagens glicêmicas simultâneas à aferição da GC, para testar a precisão dos resultados de automonitoramento, pois os valores de glicose venosa são semelhantes aos de GC; dosagens de HbA1c, mais fidedigno, reflete medida a longo prazo (OLIVEIRA, VENCIO, 2014).

Novas técnicas de caráter invasivo, para avaliação e monitoramento da glicemia, têm sido apresentadas: fitas reativas colorimétricas – com o uso de sangue capilar, realiza leitura visual comparando cores; sensor subcutâneo – para aferição da média de GC no líquido intersticial; pâncreas artificial – sensor acoplado a uma bomba de infusão com insulina ou com insulina e glucagon, de alto custo e sem um protocolo formal para ajuste do hormônio; sensores intravasculares, utilizados em unidade de terapia intensiva para aferir níveis glicêmicos contínuos. Outras formas de aferição glicêmica são apresentadas, para medir a glicação com base nas proteínas séricas (albumina) – reflete a glicemia por um período de duas semanas, e poliols – indicador de hiperglicemia pós prandial ((TIRIMACCO et al., 2010; OLIVEIRA, VENCIO, 2014); VIANA, et al., 2014; ADA, 2015).

Quanto aos métodos não invasivos de inovação no diagnóstico glicêmico, destacam-se atualmente: espectroscopia – método de monitoramento a pulso de luz;

sensor de luz da polpa digital – afere a glicemia nos dedos, na ausência de sangue capilar; sensores com nanopartículas em tatuagens; sensores para aferição da glicemia nos olhos, tais como lentes de contato; sensores de respiração, entre outros. (TIRIMACCO et al., 2010; OLIVEIRA, VENCIO, 2014).

O uso de dispositivos portáteis no teste de glicemia capilar, não invasivos, representa uma alternativa para o rastreamento da DM em programas de saúde pública e auto-monitoramento de pacientes diabéticos, pois se trata de um método de coleta mais fácil e menos dispendioso (INZUCCHI, 2007; TIRIMACCO et al., 2010).

2.3 A Saliva

2.3.1 Conceito, propriedades, composição, capacidade tampão e função do Fluido Salivar

A saliva é um líquido viscoso, incolor, transparente, insípido e hipotônico, composto por mais de 90% de água e, em menor proporção, por uma variedade de eletrólitos, peptídeos, glicoproteínas e lipídios (SILVA, 2014). É uma secreção aquosa que umedece, protege e, com os movimentos mastigatórios, executa a limpeza da cavidade; participa da fala, deglutição, gustação, lubrificação dos tecidos e proteção das mucosas. Exerce ainda atividade antimicrobiana, além de remineralização do esmalte e dentina. A presença de tampões no fluido, como mucina, bicarbonato e monofosfatos, promove a regulação do pH a 6,9 (CARDA et al., 2006; LAIDI, ZAQUI, 2015; OIKAWA et al., 2015). A capacidade tampão está relacionada a três sistemas: ácido carbônico-bicarbonato, ortofosfato inorgânico e de proteínas. O sistema ácido carbônico-bicarbonato é o mais predominante (CASTILHO, 2011).

Entre as principais variações bioquímicas observadas no biofluido salivar em pacientes afetados pela diabetes estão: alterações nas concentrações de glicose, proteínas totais, lisozima, albumina, peroxidases, amilase, Imunoglobulina A e eletrólitos; entre os últimos, citam-se o cálcio, sódio, potássio, cloreto, fósforo e magnésio (CARDA et al., 2006; LAIDI, ZAQUI, 2015; OIKAWA et al., 2015).

A saliva é produzida pelas glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais, assim como por inúmeras pequenas glândulas salivares presentes na mucosa da

cavidade oral, e apresenta produção diária em humanos estimada em um litro, com fluxo que pode variar em mais de 50 % (SILVA, 2014).

A taxa de fluxo salivar não estimulado ou em repouso é de 0,3ml/min, podendo variar ao longo do dia. Durante o sono, o volume cai para 0,1ml/min e, durante a mastigação, o fluxo sobe para 4,0 a 5,0 ml/min (PORTER et al., 2004).

A partir da definição de um padrão referencial dos constituintes salivares e sua interpretação, será possível não só determinar o diagnóstico, mas também avaliar o melhor tratamento para desordens sistêmicas, como o DM (ACEVEDO, 2010).

2.3.2 Fluxo e composição salivar como elementos preditores de doenças

Na predição da hipossalivação e sensação de boca seca, a determinação do fluxo salivar ocorre sem estímulo, enquanto que os parâmetros da literatura para capacidade tampão estão baseados na saliva coletada após estímulo (CASTILHO, 2011).

Nos quadros de doenças sistêmicas, os componentes salivares sofrem variações que podem ser detectadas por análise química. Quanto ao volume da saliva, sabe-se que doenças como a diabetes, afetam a função das glândulas salivares, reduzindo seu fluxo, simultaneamente ao surgimento de manifestações orais. Estes fatos possibilitam o uso da saliva para possíveis diagnósticos de doenças, inclusive a DM (COSTA et al., 2013).

As variações do fluxo e composição do biofluido, parâmetros salivares modificáveis diante da composição sanguínea e fisiologia das glândulas salivares, têm sido explorados no monitoramento de hormônios, drogas e doenças crônicas, como a DM (SHENOY et al., 2010).

A avaliação do desempenho dos níveis de glicose salivar para prever a glicemia plasmática, na detecção de diabetes, alcançou 83,33% de sensibilidade e 100% de especificidade; com uma área sob a curva de 0,888 e $(p) < 0,001$, ou seja, estatisticamente significativa. Portanto, a estimativa dos níveis glicêmicos na saliva é um bom teste preditor de glicemia plasmática e DM (KUMAR, et al., 2014).

Estudo transversal em crianças em idade escolar de 7 a 10 anos, dividido nos grupos sobrepeso, obeso e controle, avaliou a saliva quanto ao fluxo, capacidade tampão, proteínas, fósforo, cálcio, flúor, ácido siálico livre e total, atividade da peroxidase; observando que não houve diferença no fluxo salivar entre os grupos, mas

somente o controle foi considerado normal. O pH salivar do grupo sobrepeso foi maior do que o do controle ($p < 0.0001$). Nos pacientes com sobrepeso e obesos, houve decréscimo na concentração de fosfato ($p < 0.0001$) e na atividade de peroxidase ($p < 0.0001$). Obesos, apresentaram aumento na concentração de ácido siálico livre ($p = 0.004$) e proteína ($p = 0.003$). Portanto, a condição de sobrepeso e obesidade, e indiretamente o DM 2, está relacionado com as alterações nas concentrações salivares de fosfato, ácido siálico, proteínas e atividade da peroxidase (PANNUNZIO et al., 2010).

2.3.3 A Saliva como espécime de estudo, monitoramento e diagnóstico clínico/experimental

O estudo analítico da saliva, assim como os exames plasmáticos, tem como finalidade diagnosticar a doença e monitorar o paciente, avaliando sua evolução e a eficácia do tratamento empregado. A vantagem do uso do biofluido salivar está no caráter não invasivo de sua coleta e facilidade de manuseio, o que possibilita uma boa operacionalização técnica do exame; além de conter biomarcadores específicos associados ao estado de saúde e doença (MASCARENHAS, FATELA, BARAHONA, 2014).

O fluido da cavidade oral tem sido cada vez mais empregado como espécime laboratorial de análise em pesquisas clínicas, na investigação de aspectos fisiológicos e patológicos; para avaliar risco de cárie e de doenças sistêmicas neoplásicas, imunológicas e infecciosas a partir de dosagens hormonais, fluxo, microrganismos, constituintes químicos e marcadores presentes na saliva (MOURA et al., 2007; LIMA et al., 2010; MASCARENHAS, FATELA, BARAHONA, 2014).

Constitui ainda importante material de pesquisa em investigação forense para identificação de drogas ilícitas; pode ser empregada no monitoramento laboratorial de concentrações teciduais de compostos, como drogas e hormônios; e na detecção de alterações nutricionais e ou metabólicas. Os estudos com a saliva apresentam a vantagem de se tratar de método não invasivo, de baixo custo, fácil coleta e armazenamento (CHIAPPIN, 2007; LEE, GARON, WONG, 2009; MIRZAI-DIZGAH, 2013).

Doenças humanas impactantes, incluindo o câncer, doenças cardiovasculares, metabólicas e neurológicas, são de diagnóstico complexo, necessitando de uma completa avaliação clínica, associada a testes de laboratório. Mesmo com o uso de tais instrumentos, o diagnóstico definitivo frequentemente é indefinido. Nesse contexto, aspectos importantes são considerados: novos instrumentos de diagnóstico clínico, marcadores ou biomarcadores associados à doença ou saúde, método de amostragem que sujeite o indivíduo a um mínimo desconforto, não invasivo e, uma plataforma de diagnóstico portátil, precisa e de fácil utilização (SRINIVASAN et al., 2015).

Para Lee, Garon, Wong (2009), o processamento da saliva a partir da vascularização das glândulas salivares representando a condição circulatória do organismo, seu uso no diagnóstico das doenças orais, tem possibilitado à ciência moderna prever que o biofluido, a curto período, também poderá ser utilizado na detecção de doenças sistêmicas.

Moriel et al (2010), em estudo sobre a amilase salivar e sua relação com a glicemia, definiu uma atividade enzimática 75% menor nos indivíduos fumantes, concluindo que a exposição da saliva à fumaça reduz a atividade da amilase, influencia o metabolismo dos carboidratos, diminuindo sua digestão e absorção, e conseqüentemente, reduz a glicemia sanguínea e o aporte energético ingerido.

Cardoso et al (2015), em estudo experimental de detecção de infecções virais, afirma que amostras de saliva, assim como de urina, podem ser utilizadas na triagem neonatal de Citomegalovírus. Volpato et al (2013); Cortelli et al (2014), estudando os parâmetros salivares e microbiológicos em indivíduos diagnosticados para a periodontite crônica e prevalência de *Cândida spp* na mucosa oral, com ou sem DM 2, evidenciaram que pacientes diabéticos apresentavam um maior nível de glicose salivar e menor fluxo do biofluido, assim como níveis similares de microrganismos em comparação aos não diabéticos. Para Barbosa et al (2012), embora a saliva permita obter informações clínicas e de diagnósticos por análise proteômicas, nos casos de doenças que afetam tecidos e órgãos específicos; frações do sangue, invasivas, ainda representam fontes importantes de marcadores biológicos para informações fisiológicas e patológicas.

2.3.4 Fatores que influenciam na função e no fluxo salivar

Os diferentes constituintes da saliva, assim como suas concentrações, variam com o grau e o tipo de estímulo. Diversos fatores podem influenciar no fluxo e constituição da saliva, destacando-se: postura corporal, iluminação, estímulo olfatório, tabagismo, ciclo circadiano, medicações anticolinérgicas e a hidratação; este último, por sua vez, representa o principal fator de alteração do volume e fluxo salivar (CASTILHO et al., 2011).

Outros fatores podem influenciar na função, nos constituintes e no fluxo do biofluido salivar, como estímulos mastigatórios, gustativos e neurológicos. A redução do fluxo salivar tem sido associada à sensação de boca seca e à hipossalivação, obesidade e diabetes (FLINK et al., 2008).

A presença da xerostomia concomitante a hipossalivação está relacionada com precárias condições de saúde bucal em indivíduos diabéticos, quando comparados aos não diabéticos (DE ALMEIDA et al., 2008; HUGO et al., 2008).

A hipossalivação é um distúrbio comum, presente nos quadros de DM e em outros comprometimentos crônicos, infecciosos e inflamatórios. A avaliação do fluxo salivar é importante para o diagnóstico e prognóstico de doenças da cavidade oral e sistêmicas, como a DM (FALCÃO et al., 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Estabelecer uma forma matemática para o pH salivar em função dos níveis glicêmicos capilares, em humanos, no desenvolvimento de um Kit de diagnóstico a partir de um modelo de regressão linear.

3.2 Objetivos Específicos

Estabelecer parâmetros de conversão do pH da saliva em níveis glicêmicos capilares;

Comprovar os parâmetros do modelo matemático proposto na conversão dos níveis glicêmicos em pH salivar, a partir de uma experimentação metodológica, nos limites amostrais;

Estimar níveis glicêmicos capilares em humanos, por método não invasivo e de baixo custo, nos limites amostrais, para a criação de um kit de diagnóstico socialmente acessível.

4 METODOLOGIA

4.1 População amostral, origem e período de coleta de dados

A pesquisa foi realizada com 333 pacientes, voluntários, sendo (77; 23,12%) homens e (256; 76,88%) mulheres, adultos, com idade entre 35 e 55 anos, entre os meses de maio a novembro de 2014, provenientes da demanda normal dos serviços de saúde da clínica médica e de fisioterapia da Universidade Ceuma, Campus I, na cidade de São Luís, MA.

Para a determinação do tamanho da amostra definitiva, foi considerado inicialmente um experimento piloto de 100 pacientes, com finalidade de conhecer a maior variabilidade, entre pH e glicemia, o que implicaria, naturalmente, maior tamanho da amostra. Levantados os cem pacientes aleatoriamente e dentro dos critérios éticos e de inclusão estabelecidos para o experimento, obteve-se as seguintes informações: para o pH - média = 6,288, desvio padrão = 0,2017; para glicemia - média = 102,778 mg/dL, desvio padrão = 9,289 mg/dL. Com base nestas informações e com a utilização de fórmula específica para inferência estatística, $n = (t^2 s^2) / e^2$ para populações infinitas, onde, t corresponde ao nível de confiança de 95%; s^2 = variância amostral; e = erro amostral; obteve-se ao final, uma amostra = 312 pacientes.

Considerando o valor amostral mínimo necessário de 312 pacientes e que, na coleta, obtiveram-se dados referentes a um valor superior ao estabelecido em cálculo piloto, equivalente a 333 pacientes, optou-se por manter esse tamanho amostral para maior fortalecimento dos resultados.

4.2 Faixas Glicêmicas, sua relação com o pH Salivar

A pesquisa considerou as faixas de GC: < 70mg/dl - hipoglicemia; entre 70 mg/dl e 100mg/dl - normal; entre 100mg/dl e 126mg/dl (jejum) e entre 100mg/dl e 140mg/dl (2h após a refeição) – pré diabéticos; > 126mg/dl (jejum) e > 140mg/dl (2h após a refeição) – DM; relação com o pH salivar; e os seguintes níveis de monitoramento: para Risco Hipoglicêmico, se $GC < 70\text{mg/dl}$; Normal, se GC entre 70 e 100mg/dl; e Risco Hiperglicêmico, se $GC > 100\text{mg/dl}$ de acordo com os valores de referencia preconizados pela ADA (2015) e com os estudos realizados por Bansal,

(2015).

4.3 Tipo de estudo

O estudo foi do tipo descritivo, analítico, transversal e prospectivo, com abordagem quantitativa.

4.4 Condição ética

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Ceuma, com parecer consubstanciado sob o número 645.283 de 27 de maio de 2014 (ANEXO 3), obedecendo às diretrizes e normas para a pesquisa envolvendo seres humanos descritos nas Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

4.5 Coleta do material

Após abordagem e conversa sobre os objetivos do trabalho, os pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias (uma do pesquisador e outra do paciente), instituído pela Resolução 466/2012 do Comitê de Ética em Pesquisa (APÊNDICE 1), e responderam a um questionário (APÊNDICE 2), no qual constavam todas as informações relativas ao estudo (dados pessoais, histórico clínico e de familiares), oficializando sua participação na pesquisa e autorizando a publicação dos resultados obtidos. Acompanhou o questionário, uma ficha de investigação coletiva para anotação dos valores glicêmicos e de pH da saliva de cada paciente, numerados por ordem de recrutamento (APÊNDICE 3). Os voluntários eram submetidos à coleta de uma gota de sangue da extremidade do indicador direito, para análise imediata da glicemia capilar; e então, estimulados com a hidratação da cavidade e com um diálogo de 5 a 10 minutos, em que se conversava a respeito do alimento de preferência do participante e lhe era solicitado que imaginasse o mesmo por alguns segundos, para se proceder a coleta de 2 ml de saliva, objetivando a determinação também imediata do pH Castilho (2011). A glicemia foi avaliada com o auxílio de um glicosímetro modelo *Accu-CHEK Active* (Roche) e a saliva foi

armazenada em um recipiente de 5 ml, no qual foi inserido o eletrodo do pHmetro digital de bancada, modelo pH 710 da INSTRUTHERM, para leitura dos valores fracionados do pH da saliva.

4.6 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão utilizados foram: voluntários de ambos os sexos, com índice de massa corpórea dentro dos limites da normalidade; ausência de diabetes; idade entre 35 e 55 anos; antecedentes familiares de diabetes em primeiro grau; ausência de outras doenças crônicas; não gestantes; e intervalo de 2 a 4 horas de jejum entre a última refeição e a coleta do material.

Foram excluídos da pesquisa os voluntários que informaram ser diabéticos; fazer uso de medicação para o tratamento de outras doenças crônicas (imunológicas, câncer, etc); gestantes; pacientes com lesões orais no momento da coleta; jejum com intervalo de tempo inferior a 2 horas ou maior que 4 horas.

4.7 Hipóteses de nulidade

As hipóteses de nulidade admitidas na pesquisa:

1. Há ausência de correlação ($r = 0$) e regressão linear ($b = 0$) entre as variáveis, isto é: não existe correlação entre os valores preditivos da GC e os valores de pH salivar, especialmente em pacientes adultos com jejum alimentar entre 2 e 4 horas;
2. O pH salivar não se altera com a GC, em populações adultas de ambos os sexos, com idade entre 35 e 55 anos;
3. A saliva não retrata, nas suas condições hidrogeniônicas, o estado de variação glicêmica de adultos normais, com ancestralidade em primeiro grau para a diabetes.

4.8 Procedimento estatístico

Após a coleta de dados, os valores foram armazenados em uma planilha do programa Microsoft Excel (2010) e analisados com o auxílio do Software Bioestat 5.3 - Ayres et. al., (2011). Foi aplicado o teste de correlação linear de Pearson para definir o grau de relação entre GC (x) e pH Salivar (y). Também foi estabelecida a equação de

regressão linear ($y = a + bx$), para se definir a forma matemática de correlação das variáveis “x” e “y”, e realizado o teste t para avaliar o coeficiente de regressão.

5 RESULTADOS

5.1 Análise descritiva da população

A análise dos dados obtidos na pesquisa revelou que, dentre os voluntários investigados, prevaleceu o sexo feminino, com 76,88% (256/333). A média do peso e altura, para homens e mulheres foi, respectivamente, de 73,84kg; 170,56 cm e 63,54kg; 159 cm. O Índice de Massa Corpórea médio encontrado nesta população foi de 25,38 para homens e de 25,21 para mulheres (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos voluntários investigados, segundo o sexo, média do peso e altura, IMC. São Luís, MA, 2015.

Voluntários Investigados	Variáveis Descritivas				
	n	%	Peso Médio (Kg)	Altura Média (cm) Médio	IMC
Homens	77	23,12	73,84	170,56	25,38
Mulheres	256	76,88	63,5	159,0	25,21
Total Geral	333	100	-	-	-

Legenda: IMC = Índice de Massa Corpórea.

5.2 Análise estatística

Na análise estatística da correlação de Pearson, foi obtido um coeficiente $r = -0,7522$, variando no Intervalo de Confiança (IC) = 95% de -0.80 a -0.70; portanto, existe forte associação negativa entre as variáveis estudadas, isto é, enquanto os valores de GC crescem, o pH diminui.

Os resultados da correlação linear simples demonstraram um Coeficiente de Determinação ou Explicação $R^2 = 0,5658$, equivalente a 56,58%, isto é, os valores de pH salivar, no intervalo amostral, são explicados em 56,58% pela GC.

O teste F regressão, apresentou um $(p) < 0.0001$, altamente significativa. O intercepto “a” estimador do coeficiente linear da população = 9.3286 e o coeficiente de regressão “b” estimador do coeficiente angular da população = - 0.0278; o teste t, na avaliação do coeficiente de regressão apresentou um valor de $(p) < 0.0001$, altamente

significante, portanto o valor de “b”, em sua variação não passa por zero, admitindo as hipóteses alternativas da pesquisa com a afirmação de que existe uma forte correlação altamente significativa entre as variáveis, em reta de regressão linear inversa; sendo assim, o pH salivar depende dos valores de GC (e) as variações hidrogeniônicas da saliva retratam as variações de GC.

5.3 Definição e descrição do Modelo Matemático proposto

O modelo matemático proposto, a partir das hipóteses estabelecidas na pesquisa, foi sugerido e elaborado, para representar a taxa de variação dos valores de GC e pH salivar de uma população adulta aleatória, submetida a critérios específicos de exclusão, equivalente a uma equação de reta de regressão linear simples que apresenta as seguintes características: $y = a+bx$. Sendo “y” a variável dependente (pH salivar) e, “x” a variável preditiva ou independente (GC), “a” e “b” coeficientes da regressão; assim, o modelo matemático obtido foi: $\text{pH} = 9.3286 - 0.0278 \text{ GC}$. Com base neste modelo, ficou estabelecida uma *fórmula matemática* para a determinação da glicemia em função do pH descrito: $\text{GC} = (9.3286 - \text{pH}) / 0.0278$, apresentando valores mínimos e máximos nos parâmetros numéricos de pH salivar e GC da amostra estudada, estabelecidos inversamente proporcional e descritos a partir de sua equivalência, demonstrados em um gráfico de dispersão que retrata a correlação inversa entre as variáveis estudadas, em reta de regressão linear, representados na figura 1.

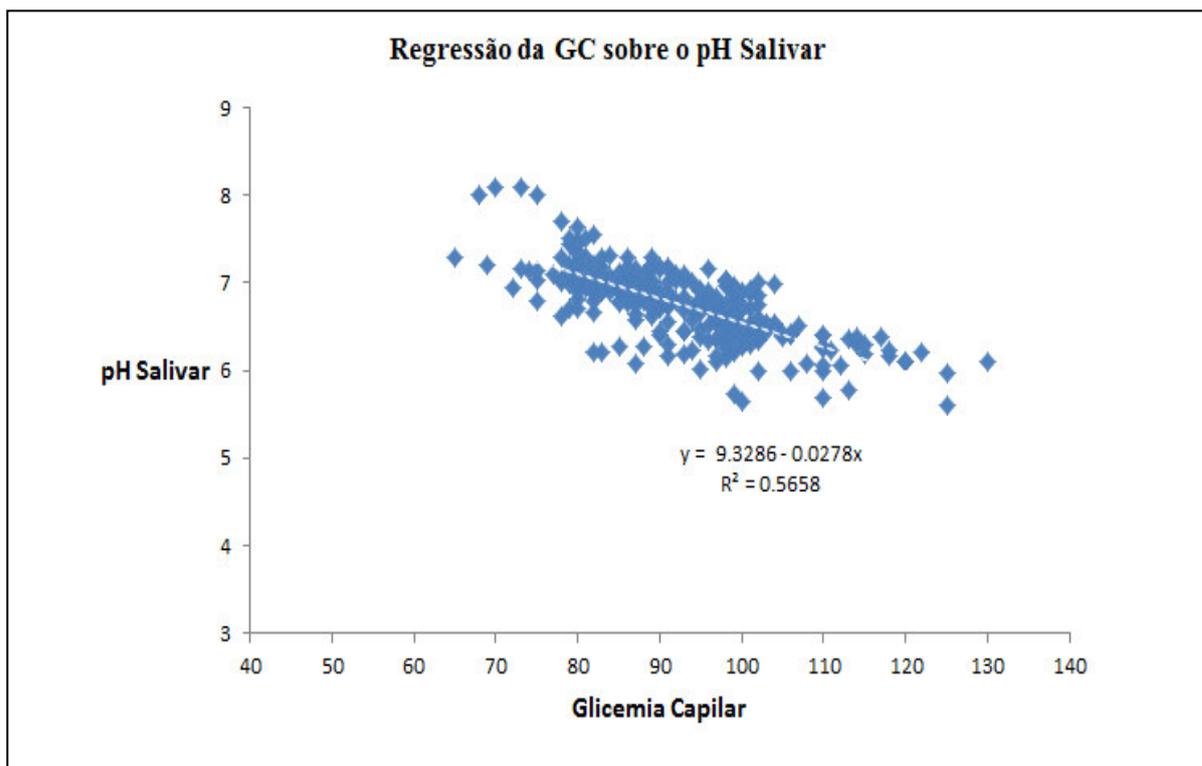


Gráfico 1. Correlação e Regressão da GC sobre o pH Salivar.

Os parâmetros de equivalência estabelecidos entre as variáveis foram assim descritos: o menor valor de cada parâmetro (pH = 5,6; glicemia = 65mg/dl) foi subtraído do valor máximo (pH = 8,096; glicemia = 129,8mg/dl) e o produto dividido por oito, resultando no intervalo numérico de pH e de seu correspondente na glicemia, conforme apresentado na tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros de equivalência entre os valores glicêmicos e pH salivar.

pH Salivar	5,6	5,912	6,224	6,536	6,848	7,160	7,472	7,784	8,096
GC (mg/dl)	129,8	121,7	113,6	105,5	97,4	89,3	81,2	73,1	65

5.4 Faixas de GC e sua relação com o pH salivar para estimativa de diagnóstico

As faixas de GC e sua relação com o pH salivar, para a estimativa do Risco Hipoglicêmico, Normalidade e, Risco Hiperglicêmico, foram apresentados na tabela 3, a seguir.

Tabela 3. Distribuição dos valores de conversão: pH salivar - GC.

GC (mg/dl)	pH DA SALIVA	DIAGNÓSTICO
< 70	$\Delta = 7,784$ a $8,096$ >7,94	Risco Hipoglicêmico, valores de pH quanto mais distantes positivamente de 7,94
Entre 70 e 100	7,94 a 6,69	Normalidade, valores de pH quanto mais próximos de 7,0
>100	$\Delta = 6,536$ a $6,848$ < 6,69	Risco Hiperglicêmico, valores de pH quanto mais distantes negativamente de 6,69

Legenda: GC = Glicemia Capilar; pH = potencial Hidrogeniônico

6 DISCUSSÃO

Sabe-se que os modelos matemáticos tentam descrever os fenômenos do mundo real e suas tendências, nas diversas áreas. Apesar de toda importância que pode ser atribuída à aplicação dos modelos matemáticos, vale a pena ressaltar que existem poucos estudos que envolvam ou associem a modelagem matemática e diabetes. A literatura consultada nesse aspecto é bastante escassa, e os resultados encontrados em outras pesquisas acabam não corroborando com a hipótese levantada neste trabalho, pela ausência de dados. Este fato também pode ser atribuído ao ineditismo desta pesquisa, que propôs um modelo matemático (uma fórmula matemática) para obtenção da glicose capilar a partir do pH salivar, sugerindo o uso da saliva como instrumento de diagnóstico.

A relação entre pH salivar e a glicemia capilar é um aspecto importante de ser discutido. Embora seja compreendido que a saliva possui semelhanças químicas e bioquímicas com o sangue e, que existe na literatura inúmeros trabalhos que caracterizem este fluido corporal, a associação da saliva e diabetes, na literatura consultada para esta pesquisa, parece não ser foco evidente e constante de estudos. Entretanto, podem ser destacados alguns trabalhos como o de Agrawal et al (2013), que realizaram estudo em 40 indivíduos diabéticos e 40 não diabéticos, selecionados aleatoriamente, com o intuito de estimar a faixa de glicose plasmática e a faixa de glicose salivar, em jejum. Estes autores obtiveram coeficiente de correlação 0,40 e 0,58, respectivamente, comprovando a magnitude da relação entre as variáveis estudadas, o que acaba por demonstrar, justificar e evidenciar a saliva como material biológico alternativo de diagnóstico a ser utilizado, o que corrobora com nossos achados.

Em nossa pesquisa pode ser observado que o pH salivar mantém uma correlação significativa e negativa com a GC, sendo este resultado conclusivo para ao relatar conversão numérica do pH salivar em glicose capilar, como ferramenta barata e acessível para a estimativa dos estados de glicemia, ou monitoramento glicêmico. Tremblay et al. (2012) também afirmaram uma diminuição de pH da saliva entre pessoas diabéticas e dislipidêmicas, e que o biofluido salivar pode ser uma ferramenta de rastreio barato e eficaz. Ainda neste contexto, nossos resultados estão em concordância com Barlan et al. (2014) os quais também relataram os valores de correlação inversa e significativa obtidos em teste de Pearson, demonstrado que à medida que decresce o pH,

umenta a glicose capilar. Estes pesquisadores também citaram que os níveis de glicose salivar foram significativamente mais elevados em pacientes com DM do que controles. Este último aspecto, aspecto justifica e elucida a exclusão de pacientes diabéticos da amostragem desta pesquisa. Ainda, corroborando com estas informações, Indira et al. (2015) reiterou que o diabetes é fator determinante nas alterações químicas da saliva. Em seu estudo observou em pacientes diabéticos que a glicose salivar é significativamente alta, amilase e proteínas totais baixa, o que sugere a influência desta doença na composição da saliva.

A correlação inversa e significativa entre a GC e o pH salivar, independente de outros fatores de confusão, que significa que à medida que aumenta a glicose capilar, ocorre a redução do pH salivar, independente de outros fatores que são pouco claros na literatura consultada, são achados observados em nossa pesquisa. Estes resultados concordam aos de Panchbhai (2012), quando da afirmação da existência de uma correlação positiva e significativa entre estas variáveis, portanto o aumento da glicose tanto na saliva como no sangue produz uma acidez no biofluido da cavidade.

Considerando a saliva e seus constituintes, em particular o pH do biofluido, como biomarcador para a triagem, em larga escala, de diabetes ou risco de diabetes por procedimentos não invasivos e de fácil coleta. Outros estudiosos também encontraram tal associação, o que pode refletir na aplicabilidade da saliva e seus constituintes para o diagnóstico dos níveis de glicemia, reafirmando o seu potencial como um biomarcador para a DM, fornecendo um método menos doloroso e menos invasivo na triagem, assim como no monitoramento da glicemia em grandes coortes conforme relatam Mascarenhas et al. (2014).

O aumento da GC gerou uma diminuição do pH salivar. Se considerarmos que a cetoacidose diabética é uma das complicações agudas mais graves do diabetes, onde a falta de insulina na corrente sanguínea, o que impossibilita a entrada de glicose nas células, então o organismo lança mão de outras substâncias (cortisol, adrenalina e glucagon), promovendo a formação de mais glicose pelo fígado a partir do tecido adiposo. Nesse processo são produzidos corpos cetônicos que também fornecem energia juntamente com os ácidos B - hidroxibutírico e o ácido acetoacético. Esses dois últimos acidificam o sangue. Nesta condição o paciente vai apresentar uma glicemia muito alta, podendo alcançar até 600mg/dL. Fato revelado por Ravindran, Gopinathan, Sukumaran (2015), em estudo sobre a estimativa da glicose salivar e conteúdo de glicogênio em

células esfoliadas da mucosa bucal de pacientes diabéticos, onde a glicose salivar e células PAS positivas aumentadas em diabéticos, cujo quadro clínico estaria associado a uma redução no pH da saliva. O que pode ser considerado um instrumento diagnóstico adjuvante para DM.

Com relação as alterações do pH salivar, os nossos resultados se assemelham aos apresentados por Moura et al (2007), os quais relataram as mudanças de parâmetros do pH salivar com modificações nos níveis glicêmicos do sangue capilar, sendo estas alterações indicativas de diabetes. Estes mesmos autores também afirmaram que doenças sistêmicas, como o DM, compromete a produção e composição do fluido na cavidade oral, afetando os constituintes químicos e as propriedades físicas da saliva. Autores como Carda et al. (2006); Laidi, Zaqui (2015) e Oikawa et al. (2015) acrescentam que em pacientes diabéticos as principais variações bioquímicas observadas no biofluido salivar são as alterações nas concentrações de glicose, proteínas totais, lisozima, albumina, peroxidases e eletrólitos, entre eles o cálcio, sódio, potássio, cloreto, fósforo e magnésio e também as concentrações de amilase e IgA.

Além disso, Flink et al. (2008) relataram que, fisiologicamente, estímulos à mastigação e a gustação podem influenciar na função, nos constituintes e no fluxo do biofluido salivar. Com base na resposta fisiológica aos estímulos que aumentam a produção da saliva, os pacientes foram submetidos a entrevista direcionada, em que eram retratados assuntos como o alimento de sua preferência, e em seguida foi solicitado ao mesmo, que o imaginasse por alguns segundos. Esse procedimento padronizado por Castilho et al. (2011), comprovaram o aumento do fluxo salivar na cavidade oral pelo estímulo fisiológico da gustação. Eles ainda afirmaram em seu estudo que a postura corporal, iluminação, estímulo olfatório, tabagismo, ciclo circadiano, medicações anticolinérgicas e a hidratação, são outros fatores que podem estar relacionados com a alteração do volume e fluxo salivar. Entretanto, estes pesquisadores não relataram a alteração de pH salivar em resposta a estes tipos de estímulos, o que nos leva a concluir que a metodologia empregada para a colheita não expressou interferência nos resultados apresentados em relação ao pH salivar.

A DM representa uma das mais importantes condições alcançadas na clínica da síndrome metabólica a partir de um conjunto de fatores associados, entre eles, o sobrepeso e a obesidade. Assim, pode-se afirmar que a glicemia mantém uma relação com tais fatores. Estudo com a saliva de crianças avaliou diferentes fatores e

constituintes do biofluido e evidenciou que o pH do grupo sobrepeso foi maior do que o do grupo controle, reafirmando a existência de uma relação entre pH salivar, sobrepeso ou obesidade e níveis glicêmicos, assim como o aparecimento do diabetes (PANNUNZIO et al., 2010).

Os valores de correlação inversa e significativa obtidos em teste de Pearson, demonstraram que à medida que decresce o pH, aumenta a GC. Outras pesquisas também relatam que os níveis de glicose salivar foram significativamente mais elevados em pacientes com DM do que controles. Glicose salivar e plasmática apresentam uma correlação positiva e significativa em pacientes diabéticos (BARLAN et al., 2014).

A amostragem utilizada para esta pesquisa é outro ponto a ser destacado. Este experimento valeu-se de pacientes voluntários de ambos os sexos, com índice de massa corpórea dentro dos limites da normalidade; ausência de diabetes; idade entre 35 e 55 anos; antecedentes familiares de diabetes em primeiro grau; ausência de outras doenças crônicas; não gestantes e com intervalo de 2 a 4 horas de jejum entre a última refeição e a colheita do material. A ADA (2015) ao conceituar e classificar o diabetes, embasa nossos critérios inclusivos e exclusivos de amostragem. Esta associação reitera que o excesso de peso pode ter relação direta com a resistência à insulina, o que pode gerar um quadro clínico de diabetes. Acrescenta ainda, que pacientes gestantes podem desenvolver a forma gestacional da doença. São estas as razões que nos levaram a excluir pacientes com alto IMC e gestantes, para que não houvesse elementos que pudessem interferir diretamente na relação e correlação aferidas entre a GC e o pH salivar, uma vez que, o paciente diabético teria estes valores alterados, devido ao curso normal da doença, o que poderia nos levar a uma análise errônea dos dados.

Ainda no contexto da amostragem, nossos resultados revelaram que o modelo matemático proposto é eficaz para a determinação dos valores de GC a partir do pH salivar em indivíduos adultos, com idade compreendida entre 35 e 55 anos. Sabe-se que essa faixa etária de idade, com diferença de 20 anos, entre a menor e a maior, poderia expressar respostas fisiológicas diferentes entre os pacientes mais novos em relação aos mais velhos. Além disso, poderiam também ser evidenciadas respostas fisiológicas diferentes para esse aspecto entre os sexos. Heintze; Birkhed; Björn (1983) avaliaram a taxa de secreção e efeito tampão da saliva em 629 indivíduos adultos, correlacionando essas variáveis em função da idade e sexo. Neste estudo, os autores chamam atenção aos indivíduos do sexo feminino, afirmando que a taxa de secreção salivar foi

negativamente correlacionada com a idade, diferentemente do efeito tampão, que demonstrou ser positivamente correlacionado com a idade. Eles ainda advogam que independentemente do sexo, a taxa de secreção salivar é modificada positivamente a partir de estímulos olfatórios e ou gustativos, sendo esta relação também estabelecida para o efeito tampão.

Entretanto, essas informações são na literatura amplamente contestadas. Doddsa et al. (2005) afirmaram que vários estudos foram realizados investigando o efeito da idade sobre secreção salivar e enfatizaram que estes efeitos ainda permanecem inconclusivos e conflitantes, especialmente quando é estudada a produção individual da saliva por cada tipo de glândula salivar. Nesse panorama, o que podem ser observados são afirmações de diminuição da produção salivar em relação à idade, assim como, relatos de manutenção normal (sem alteração) da produção da saliva em indivíduos saudáveis independentemente da idade. Nesta perspectiva, podemos aferir de acordo com os resultados obtidos e nos dados inconclusivos na literatura pesquisada, que a diferença de idade e sexo na amostragem estudada, não é um fator considerável, tanto do ponto de vista fisiológico, quanto matemático (estatístico) para alteração da interpretação dos resultados em indivíduos adultos. Ainda, vale a pena ressaltar que de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, ocorre uma definição dos grupos, por idade, para diagnóstico, sendo o grupo amostral desta pesquisa os indivíduos considerados adultos. O que nos leva a concluir que o modelo matemático proposto é eficaz e conclusivo para determinação dos valores glicêmicos a partir do pH salivar para este grupo específico de indivíduos.

Outro ponto que podemos destacar é o período de jejum para realização dos testes adotados em nossa pesquisa, que foi de 2 a 4 horas após a última refeição. Inicialmente ressalvamos que além de se tratar de uma condição amostral, uma vez que, os pacientes selecionados estariam presentes na clínica escola para atendimento médico, e foram convidados a participar da pesquisa, trata-se de um padrão estabelecido cientificamente para aferição da glicemia em um período pós-prandial.

7 CONCLUSÕES

A ferramenta da matemática permitiu elaborar uma fórmula capaz de definir níveis de GC a partir do pH salivar, permitindo o desenvolvimento de um teste de estimativa de valores glicêmicos, não invasivo, acessível e de baixo custo.

Valores expressos de pH salivar demonstraram alta correlação inversa em relação aos valores expressos de GC na amostra investigada.

A saliva e seus constituintes, em particular os valores de pH representam importante marcador de GC, para estimar níveis e definir diagnósticos em adultos.

8 PERSPECTIVAS CLÍNICAS

É fato que o diagnóstico dos níveis glicêmicos a partir de glicosímetros tradicionais que utilizam o sangue capilar como matéria de exame, alcança uma grande proporção da população, excepcionalmente aqueles que necessitam de monitoramento diário da GC. A partir dos resultados apresentados nesta pesquisa, sugere-se a elaboração de um kit capaz de estimar os valores glicêmicos, de baixo custo e de grande alcance social que poderá ser disponibilizado aos serviços de atendimento básico de saúde como ferramenta auxiliar para o monitoramento e diagnóstico precoce da DM.

REFERÊNCIAS

- ACEVEDO, A. C. Saliva and oral health. **Rev. da Assoc. Med. Bras.**, v. 1, n. 56, p. 32-36. São Paulo, 2014.
- AGRAWAL, R. P., SHARMA, N., RATHORE, M. S., GUPTA, V. B., JAIN, S., AGARWAL, V. and GOYAL, S. Noninvasive Method for Glucose Level Estimation by Saliva. **J. Diabetes Metab.** p. 4 - 5, 2013.
- Al-HASHMI, S., EKANAYAKE, M. & MARTIN, C. Type II diabetes and obesity: a control theoretic model. **In Emergent Problems in Nonlinear Systems and Control**, v. 393 (eds. Ghosh, B., Martin, C. and Zhou, Y.) 1–19 (Springer, Berlin/Heidelberg), 2009.
- AJMERA, I., SWAT, M., LAIBE, C., LE NOVÈRE, N., CHELLIAH, V. The impact of mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications. **Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, v. 2, p. 54, 2013.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus, **Diabetes Care**. n. 35, p. 11 – 63, 2010.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. 36 (supplement.1), p. 11 – 66; p. 67 – 74, 2012.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes–2015. **Diabetes Care**. n. 38, (Suppl 1), p. 14 – 38, 2015.
- AYRES, M., AYRES Jr, M., AYRES, D. L., SANTOS, A. A. S. **BioEstat 5.3: Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas**. 5ª ed. Belém-PA: Publicações Avulsas do Mamirauá, p. 361, 2011.
- BAHIA, L.R., ARAUJO, D.V., SCHAAN, B.D., DIB, S.A., NEGRATO, C.A., LEÃO, M.P.S., RAMOS, A.J.S., FORTI, A.C., GOMES, M.B., FOSS, M.C., MONTEIRO,

R.A., SARTORELLI, D.S., FRANCO, L.J. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian Public Health System. **Value in Health**. n. 14, p. 137 - 40, 2011.

BARLAN, P., BABU, S. G., SUCHETA, K. N., SHETTY, S. R., RANGARE, A. L., CASTELINO, R. L., FAZIL, A. K. Can saliva offer an advantage in monitoring of diabetes mellitus: A case control study. **J. Clin. Exp. Dent**. v. 6, n. 4, p. 335 – 8, 2014.

BANSAL, N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. **World Journal of Diabetes (WJD)**, v. 2, n. 6, p. 296-303, 2015.

BARBOSA, E. B., VIDOTTO, A., POLACHINI, G. M., HENRIQUE, T., MARQUI, A. B. T., TAJARA, E. H. Proteômica: metodologias e aplicações no estudo de doenças humanas. **Rev. da Assoc. Med. Bras.**, v. 3, n. 58, p. 366-375. may./june. São Paulo, 2012.

BATISTA, L.R.V., MOREIRA, E.A.M., CORSO, A.C.T. Food, nutritional status and oral condition of the child. **Rev. Nutr.**, v. 2, n. 20, mar./abr. Campinas, 2007.

BIELEMANN, R. M., KNUTH, A. G., HALLAL, P. C. Atividade física e redução de custos por doenças crônicas ao Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Educação Física & Saúde**. v. 15, n. 1, 2010.

BOSI, P.L., CARVALHO, A.M., CONTRERA, D., CASALE, G., PEREIRA, M.A., GRONNER, M., DIOGO, T.M., TORQUATO, M.T.C.G., OISHI, J., LEAL, A.M.O. Prevalência de diabetes mellitus e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 6, n. 33, p. 726-32. São Paulo, 2009.

BOYER, D. M., WINCHESTER, J. M., GLYNN, C., PUENTE, J. Detailed Anatomical Orientations for Certain Types of Morphometric Measurements

Can Be Determined Automatically With Geometric Algorithms. *Anat Rec* (Hoboken). v. 11, n. 298, p. 16 – 23, nov., 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). **Manual Técnico de Promoção da Saúde e Prevenção de Riscos e Doenças na Saúde Suplementar**. 3ª Edição Revisada e Atualizada. 244 p. Rio de Janeiro, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigitel Brasil 2011: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 132p: il. – (Série G. Estatística e Informação em Saúde), 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigitel Brasil 2013: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 130p: il. – (Série G. Estatística e Informação em Saúde).

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Cadernos de Atenção Básica – Estratégia para o cuidado da pessoa com doença crônica**. n. 35, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema de Informações sobre Mortalidade**. Disponível em: [http:// www. datasus. gov.br](http://www.datasus.gov.br). Acessado em 28/06/2014.

BRETAS, L. P., ROCHA, M. E., VIEIRA, M. STA., RODRIGUES, A. C. P. Fluxo Salivar e Capacidade Tamponante da Saliva como Indicadores de Susceptibilidade à Doença Cárie. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**. v. 3, n. 3, p. 289 – 293. set./dez. João Pessoa, 2008

CARDA, C., MOSQUEIRA-LLOREDA, N., SALOM, L., GOMEZ DE FERRARIS, M.E., PEYDRÓ, A. Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. n. 11, p. 309 – 314, 2006.

CARDOSO, E. S. C., JESUS, B. L. S., GOMES, L. G. S., SOUSA, S. M. B., GADELHA, S. R., MARIN, L. J. The use of saliva as a practical and feasible alternative to urine in large-scale screening for congenital cytomegalovirus infection increases inclusion and detection rates. **Rev. da Soc. Bras. de Med. Tropical Odontol.** v. 2, n. 48, p. 206-207 mar./apr. Bahia, 2015.

CASTANHO, M.J.P. **Construção e avaliação de um modelo matemático para prever a evolução do câncer de próstata e descrever seu crescimento utilizando a teoria dos conjuntos fuzzy.** Tese de Doutorado. Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2005.

CASTANHO, M.J.P. **Modelagem Matemática como Método de Pesquisa e Estudo em outras áreas do Conhecimento.** Anais do III Encontro Paranaense de Modelagem em Educação Matemática. Ed. UNICENTRO, CURITIBA, nov. 2009.

CASTILHO, M. C. de M., OLIVEIRA, C. A., BARBOSA JUNIOR, E. S., GIRONDO, A. L. G.C., LIMA-ARSATI, Y. B. O. Relação entre estresse percebido e fatores salivares, em mulheres, sob condições basais de estresse. **Arq. Odontol.** v.1, n.47. Jan./Mar. Belo Horizonte, 2011.

CENEVIVA, R., SILVA, M. M. V., SANTOS, J. S., JÚNIOR, W. S., JÚNIOR, O. C. S. Evidências e dúvidas sobre o tratamento cirúrgico do diabetes tipo 2. **Rev. Med.** v. 4, n. 44, p. 402-13. Ribeirão Preto, 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National diabetes fact sheet: **national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011.** Disponível em: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/ndfs_2010. Acessado em 19/jan/2016.

CHIAPPIN, S., ANTONELLI, G. R., GATTI De PALO, E. F. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. **Clin Chim Acta.** n. 383, p. 30-40, 2007.

COBB, J., GALL, W., ADAM, K. P., NAKHLE, P., BUTTON, E., HATHORN, J., LAWTON, K., MILBURN, M., PERICHON, R., MITCHELL, M., NATALI, A., FERRANNINI, E. A novel fasting blood test for insulin resistance and prediabetes. **J Diabetes Sci Technol.** v. 1, n. 7, p. 100 - 10, 2013.

CORTELLI, J. R., PINHEIRO, R. M. S., COSTA, F. O, AQUINO, D. R., ARASLAN, S., CORTELLI, S. C. Salivary and microbiological parameters of chronic periodontitis subjects with and without type 2 diabetes mellitus: a case-control study. **Rev. Odontol. UNESP**, v. 3, n. 43, may./june. Araraquara, 2014.

CORTEZ, D.N., REIS, I. A., SOUZA, D. A. S., MACEDO, M. M. L., TORRES, H.C. Complicações e o tempo de diagnóstico do diabetes mellitus na atenção primária. **Acta Paul Enferm.** v. 3, n. 28, p. 250-5, 2014.

COSTA, A. N. F., VASCONCELOS, M. G., QUEIROZ, L. M. G., BARBOZ, C. A. G., VASCONCELOS, R. G. As Principais Modificações Oraís que ocorrem durante o Envelhecimento. **Rev. Bras. de Ciências da Saúde.** v. 17, n. 3, p. 293-300. São Paulo, 2013.

COSTA, L., SANTIAGO, M., CARVALHEIRO, JR. Guia da Pessoa com Diabetes: Que Opinião por Profissionais e Pacientes. **Revista Portuguesa de Diabetes.** v. 4, n. 9, p. 124 -165, 2014.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (DSBD): 2013 - 2014/Sociedade Brasileira de Diabetes; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. **AC Farmacêutica.** São Paulo, 2014.

DE ALMEIDA, P.D.V., GRÉGIO, A. M. T., MACHADO, M. A. N., DE LIMA, A. A. S., AZEVEDO, L.R. Saliva Composition and Functions: A Comprehensive Review. **The Journal of Contemporary Dental Practice**, v.9, n.3, p.72-80. 2008.

DYE, C. The Logic of Visceral Leishmaniasis Control. **Am J Trop Med Hyg** , v. 55, p. 125 - 130, 1996.

EKOÉ, J.M., REWERS, M., WILLIAMS, R., ZIMMET, P. The epidemiology of diabetes mellitus. 2. **Oxford**: Wiley- Blackwell. 2008.

FALCÃO, D. P., DA MOTA, L. M. H., PIRES, A. L., BEZERRA, A. C. B. Sialometria: aspectos de interesse clínico. **Rev. Bras. Reumatol.** v.53, n.6, São Paulo, 2013

FLINK, H., BERGDAHL, M., TEGELBERG, A., ROSENBLAD, A., LAGERLOF, F. . Prevalence of hyposalivation in relation to general health, body mass index and remaining teeth in different age groups of adults. **Community Dent Oral Epidemiol.** v.36, p.523 - 531. 2008.

GALL, W. E., BEEBE, K., LAWTON, K. A., ADAM, K. P., MITCHELL, M. W., NAKHLE, P. J. Alpha-hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population. **PLoS One. Journal pone.** v. 5, n. 5, p. 10 – 137, may, 2010.

GALOCHKINA, T., BRATUS, A., PÉREZ - GARCÍA,V.M. Optmal radiation fractionation for low - grade gliomas: Insights from a mathematical model. **Math Biosci.** v. 1, n. 9, sep, 2015.

GUYTON, A. C., HALL, J. E. Tratado de fisiologia médica. **Elsevier.** 12. ed. p. 823 - 902. São Paulo, 2011.

HERNÁNDEZ-LEMUS, E., SIQUEIROS - GARCIA, J.M. Mechanistic-enriched models: integrating transcription factor networks and metabolic deregulation in cancer. **Theor Boil Med Model.** v. 12, n. 16, p. 12 – 3, sep, 2015.

HOUBEN, R.M., DOWDY, D.W., VASSALL, A., COHEN, T., NICOL, M. P., GRANICH, R. M., SHEA, J. E., ECKHOFF, P., DYE, C., KIMERLING, M. E.,

WHITE, R. G. How can mathematical models advance tuberculosis control in high HIV prevalence settings? **Int J Tuberc Lung Dis.** v.18, p.509 - 14, 2014.

HUGO, F.N., HILGERT, J. B., CORSO, S., PADILHA, D. M., BOZZETTI, M. C. BANDEIRA, D.R. Association of chronic stress, depression symptoms and cortisol with low saliva flow in a sample of south-Brazilians aged 50 years and older. **Gerodontology**, v. 25, p. 18 - 25. 2008.

INDIRA, M., CHANDRASHEKAR, P., KATTAPPAGARI, K. K., CHANDRA, L. P. K., CHITTURI, R. T., BV, R. R. Evaluation of Salivary Glucose, Amylase, and total protein in Type 2 diabetes mellitus patients. **Indian J. Dent. Res.** n. 26, p. 271 – 5, 2015.

INZUCCHI, S. E. **Diabete Melito: Manual de Cuidados Essenciais.** 6ª ed. Artmed, Porto Alegre, 2007.

INDIRA, M., CHANDRASHEKAR, P., KATTAPPAGARI, K. K., CHANDRA, L. P. K., CHITTURI, R. T., BV, R. R. Evaluation of Salivary Glucose, Amylase, and total protein in Type 2 diabetes mellitus patients. **Indian J. Dent. Res.** n. 26, p. 271 – 5, 2015.

ISER, B. P. M., STOPA, S. R., CHUEIRI, P. S., SZWAROWALD, C. L., MALTA, D. C., MONTEIRO, H. O. C., DUNCAN, B. B., SCHMIDT, M. I. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013, **Epidemiol. Serv. Saúde.** v. 2, n. 24, p. 305-314, Brasília, 2015.

JOHN, W.G. UK Department of Health Advisory Committee on Diabetes. Use of HbA1c in the diagnosis of diabetes mellitus in the UK. The implementation of World Health Organization guidance 2011. **Diabet Med.** v. 11, n. 29, p. 1350 - 7, nov., 2012.

JURYSTA, C., BULUR, N., OGUZHAN, B., SATMAN, I., YILMAZ, T., MALAISSE, W.J., SENER, A. Salivary Glucose Concentration and Excretion in Normal and Diabetic Subjects. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, 2009.

KUMAR, S., PADMASHREE, S., JAYALEKSHMI, R. Correlation of salivary glucose, blood glucose and oral candidal carriage in the saliva of type 2 diabetics: A case-control study. **Contemporary Clinical Dentistry**, n. 5, Jul-Sep, 2014.

LAIDI, F., ZAQUI, F. Saliva Diagnostic: and Cancer Monitoring. **Journal of International Dental and Medical Research**, n. 2, v. 8, p. 94 – 97, 2015.

LEE, J. M., GARON, E., WONG, D. T., Salivary diagnostics. **Orthod Craniofac Rev.** v. 3, n. 12, p. 206 – 211. USA, 2009.

LIMA, D.P., CORREIA, A. S. C., DOS ANJOS, A. L., BOER, N. P. Use of saliva for diagnosis of oral and systemic diseases. **Rev. de Odontologia de Araçatuba.** v. 1, n. 35, p. 55 - 59. Jan./jun. São Paulo, 2014.

LIMA, D.P., DINIZ, D. G., MOIMAZ, S.A.S., SUMIDA, D. H., OKAMOTO, A. C. Saliva: relection of the body. **Int. J. Infect.** n. 14, p. 184-188. Canada, 2010.

MASCARENHAS, P., FATELA, B., BARAHONA, I. Effect of Diabetes Mellitus Type 2 on Salivary Glucose – A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **PLoS ONE.** v. 7, n.9, ed. 101706, july, Setúbal/Portugal, 2014.

MASSAD, E., MENEZES, R., SILVEIRA, P. e ORTEGA, N. **Métodos Quantitativos em Medicina**, Editora Manole, 561p. São Paulo, 2004.

MEDEIROS, C. M., BESSA, G. G., COURA, A. S., FRANÇA, I. S. X., SOUSA, F. S. Prevalência dos fatores de risco para diabetes mellitus de servidores públicos. **Rev. Eletr. Enf.** v. 3, n. 14, p. 559 - 69, jul/sep, 2012.

MELO, E. R., CASTANHO, M. J. P. Modelagem fuzzy para diagnóstico diferencial da febre aftosa em bovinos, **Revista Eletrônica Lato Sensu** – UNICENTRO, ed. 5, 2008.

MENDES, T. A. B., GOLDBAUM, M., SEGRI, N. J., BARROS, M. B. A., CESAR, C. L. G., CARANDINA, L., ALVES, M. C. G. P. Diabetes mellitus: fatores associados à prevalência em idosos, medidas e práticas de controle e uso dos serviços de saúde em São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**. v. 6, n. 27, p. 1233 - 43. Rio de Janeiro, 2011.

MIRANZI, S. S. C., FERREIRA, F. S., IWAMOTO, H. H., PEREIRA, G. A., MIRANZI, M. A. S. Qualidade de Vida de Indivíduos com Diabetes Mellitus e Hipertensão Acompanhados por uma equipe de Saúde da Família. v. 4, n. 17, p. 672 - 9. **Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, out. – dez., 2008.

MIRZAI-DIZGAH, I., MIRZAI-DIZGAH, M. R., MIRZAI-DIZGAH, M. H. Stimulated Saliva Glucose as a Diagnostic Specimen for Detection of Diabetes Mellitus. **J Arch Mil Med**. n. 1, p. 24-27, Tehran/IR, 2013.

MONTESINOS-LÓPEZ, O.A., MONTESINOS-LÓPEZ, A., CROSSA, J., BURGUEÑO, J., ESKRIDGE, K. Genomic-Enabled Prediction of Ordinal Data with Bayesian Logistic Ordinal Regression. **Bethesda**. v. 5, n. 18, p. 13 – 26, aug, 2015.

MORAES, A. S., FREITAS, I. C. M., GIMENO, S. G. A., MONDINI, L. Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil 2006: Projeto OBEDIARP. **Cad. Saúde Pública**. v. 5, n. 26, p. 929 - 41. São Paulo, 2010.

MORIEL, P., MADUREIRA, H. L., UWAGOYA, A. K.Y., WLIAN, L., PINCINATO, E. C. Influence of smoking on salivary amylase activity and glycemic curve. **Rev. Nutr**. v. 4, n. 23, jul./ago. Campinas, 2010.

MOURA, S. A. B., MEDEIROS, A. M. C., COSTA, F. R. H., MORAES, P .H., OLIVEIRA FILHO, S. A. Valor Diagnóstico da Saliva em Doenças Orais e Sistêmicas:

Uma Revisão de Literatura. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr.** v. 2, n. 7, p. 187 - 194, maio/ago. João Pessoa, 2007.

NAKAGAKI, M. S., Mc LELLAN, K. C. P. Diabetes Tipo 2 e Estilo de Vida: o Papel do Exercício Físico na Atenção Primária e na Secundária: revisão de literatura. **Rev Saúde.** v. 13, n. 33, p. 67-75, jan - abr. Piracicaba, 2013.

NEUMAIER, A. “**Mathematical Modelling**”. Retrieved January 18, 2011 from, //j\Mathematical Modeling Arnold Neumaier November 6, 2003 Institut fur “Mathematik, Universit” at Wien Strudlhofgasse 4, A-1090 Wien, Austria. e mail: rnmold.Neumaier@univie.ac.at WWW: <http://www.mat.univie.ac.at/~neum/>.

OIKAWA, J., UKAWA, S., KAWAMURA, T., WAKAI, K., ANDO, M., HATA, A., TAMAKOSHI, A. Diabetes Mellitus is Associated With Low Secretion Rates of Immunoglobulin A in Saliva. **J. Epidemiol.** v. 4, n 25, p. 470 – 4. São Paulo, 2015.

OLIVEIRA, J. E. P., VENCIO, S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (DSBD): 2013 - 2014. **AC Farmacêutica.** São Paulo, 2014.

OLIVEIRA, J. E. P., VENCIO, S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (DSBD): 2014 - 2015. **AC Farmacêutica.** São Paulo, 2015.

ORIA-PINO, A., MONTEIRO-PÉREZA, F.J., LUNA-MORALESB, S., DEL CAMPO VÁZQUEZA, P., SÁNCHEZ- GUIHJOA, P. Efectividade Y Eficacia Del Autoanálisis De La Glucemia Capilar em Pacientes Con Diabetes Tipo 2. **Med Clin,** p. 728 – 35. Barcelona, 2006.

PALUDO, A. C., BATISTA, M.B.,GOBBO, L.A., RNQUE, E. R. V., PETROSKI, E. L., JUNIOR. H.S. Desenvolvimento de equações para estimativa do VO₂ pico pelo teste de 9 minutos. **Rev.Bras. de Med.Esporte.** v. 20, n. 3, p. 176 – 83, mai/jun, 2014.

PANCHBHAI, A. S. Correlation of Salivary Glucose Level with Blood Glucose Level in Diabetes Mellitus. **J. Oral Maxillofac Res.** v. 3, n. 3, p. 1 – 7, jul/sep, 2012.

PANNUNZIO, E, AMANCIO, O. M. S., VITALE, M. S. S., DE SOUZA, D. N., MENDES, F. M., NICOLAU, J. Analysis of the stimulated whole saliva in overweight and obese school children. **Rev da Assoc. Med. Bras.** v. 1, n. 56, p. 32 - 33. São Paulo, 2010.

PETERMANN, X. B., MACHADO, I. S., PIMENTEL, B. N., MIOLO, S.B., MARTINS, L. R., FEDOSSE, E. Epidemiologia e cuidado à Diabetes Mellitus praticado na Atenção Primária à Saúde: uma revisão narrativa. **Rev. Saúde.** v. 1, n. 41, p.49 - 56. Santa Maria, 2015.

PILATI, R., LAROS, J. A. Modelos de Equações Estruturais em Psicologia: Conceitos e Aplicações. **Psicologia: Teoria e Pesquisa.** v. 23, n. 2, p. 205-216, Brasília, Abr-Jun 2007.

PORTER, S. R., SCULLY, C., HEGARTY, A. M. An update of the etiology and management of xerostomia. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics.** v. 29, n. 1, p. 28 - 46, 2004.

QUARTERONI, A., FORMAGGIA, L. Mathematical Modeling and Numerical Simulation of the Cardiovascular System, in: Modeling of Living Systems, Handbook of Numerical Analysis Series (P.G. Ciarlet , J. L. Lions, eds.), **Elsevier**, Amsterdam, 2004.

RAVINDRAN, R., GOPINATHAN, D. M., SUKUMARAN, S. Estimation of Salivary Glucose and Glycogen Content in Exfoliated Buccal Mucosal Cells of Patients with Type II Diabetes Mellitus. **J. Clin Diagn Res.** v. 5, n. 9, p. 89 - 93. São Paulo, 2015.

RIZZARDI, L., CUNHA, T. N. O Diabetes Mellitus e a Hemoglobina Glicada e sua Correlação com a Glicemia Média Estimada. **Revista Saúde e Desenvolvimento.** v. 3, n. 2, jan/jun, 2013.

ROCHA, R., NADARAJAH, S., TOMAZELLA, V., LOUZADA, F., EUDES, A. New defective models based on the Kumaraswamy family of distributions with application to cancer data sets. **Stat Methods Med Res.** Jun, 2015.

SANDBAEK, A., LAURITZEN, T., BORCH - JOHNSEN, K., MAI, K., CHRISTIANSEN, J. S. The comparison of venous plasma glucose and whole blood capillary glucose in diagnoses of type 2 diabetes: a population-based screening study. **Diabet Med.** n. 22, p. 1173–1177, 2005.

SATISH, B. N. V. S., SRIKALA, P., MAHARUDRAPP, B., AVANTI, S. M., KUMAR, P., HUGAR, D. Saliva: A tool in assessing glucose levels in Diabetes Mellitus. **Journal of International Oral Health.** v. 2, n. 6, p. 114 – 117, 2014.

SEPÚLVEDA, N., STRESMAN, G., WHITE, M.T., DRAKELEY, C. J. Current Mathematical Models for Analyzing Anti-Malarial. **Antibody Data with an Eye to Malaria Elimination and Eradication.** p. 1 - 211, 2015.

SERRANO, H. M. S., CARVALHO, G. Q., PEREIRA, P. F., PELUZIO, M. C. G., FRANCESCHINI, S. C. C., PRIORE, S. E. Composição Corpórea, Alterações Bioquímicas e Clínicas de Adolescentes com Excesso de Adiposidade. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 4, n. 95, p. 464 - 72. MG, 2010.

SHENOY, N., SHOLAPURKAR, A. A., PAI, K. M., ADHIKARI, P. Oral health status in geriatric diabetics. **Rev Clín Pesq Odontol.** v.1, n. 6, p. 63 - 9, 2010.

SIEPMANN, J, SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics,** v. 364, p.328 - 343, 2008.

SILVA, L. **Xerostomia em adulto: Estudo longitudinal de base populacional.** Dissertação de Mestrado. Florianópolis: pós-graduação em Saúde Coletiva/Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), p. 166, 2014.

SILVER, S.A, SHAH, P.M., CHERTOW, G.M., HAREL, S., WALD, R., HAREL, Z. Risk reduction models for contrast induced nephropathy: systematic review. **BMJ**, v. 351, p.1 – 10, 2015.

SRINIVASAN, M., BLACKBURN, C., MOHAMED, M., SIVAGAMI, A.V., BLUM, J. Literature - Based Discovery of Salivary Biomarkers for Type 2 Diabetes Mellitus. **Biomarker Insights**. n. 10, p. 39 - 45, USA, 2015.

TIRIMACCO, R., TIDEMAN, P. A., DUNBAR, J., SIMPSON, P. A., PHILPOT, B., LAATIKAINEN, T., JANUS, E. Should capillary blood glucose measurements be used in population surveys. **International Journal of Diabetes Mellitus (ELSEVIER)**. n. 2, p. 24 - 27, Austrália, 2010.

TREMBLAY, M., BRISSON, D. and GAUDET, D. Association between salivary pH and metabolic syndrome in women: a cross-sectional study. **BMC Oral Health**. 1472 - 6831, p. 12 - 40, Canada, 2012.

TSUGAVA, Y., MUKAMAL, K. J., DAVIS, R. B. Should the hemoglobin A (1c) diagnostic cutoff differ between blacks and whites?: a cross-sectional study. **Ann Intern Med**. v. 3, n. 157, p. 153 - 9, aug., 2012.

VIANA, M. V., MORAES, R. B., FABBRIN, A. R., SANTOS, M. F., GERCHMAN, F. Avaliação e tratamento da hiperglicemia em pacientes graves. **Rev. bras. ter. intensiva**. v. 26, n. 1, Jan./Mar. São Paulo, 2014.

VOLPATO, F. C., PIRES, J. R., MARTINEZ, I. R. C., ORRICO, S. R. P., COSTA, M. P., SPOLIDÓRIO, D. M. P, GONÇALVES, A. Prevalence of *Candida* spp. during radiographic examination in Diabetes mellitus patients. **Rev. Odontol. UNESP**, v. 1, n. 42, p. 13 - 19, jan./feb. Araraquara, 2013.

WAUGH, H.V. & SHERRATT, J. A. Modeling the effects of treating diabetic wounds with engineered skin substitutes. **Wound Repair Regen**. v. 15, p. 556 – 565, 2007.

WILD, S., ROGLIC, G., GREEN, A., SICREE, R., KING, H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**. v. 5, n. 27, p. 1047 - 53, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus**. Available at: http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf. Accessed 10/04/2014.14.

YOUSRI, N. A., MOOK-KANAMORI, D. O., SELIM, M. M., TAKIDDIN, A. H., AL-HOMSI, H., AL-MAHMOUD, K. A., KAROLY, E. D., KRUMSIEK, J. Do K.T., NEUMAIER, U., MOOK-KANAMORI, M. J. ROWE, J., CHIDIAC, O. M., Mc KEON, C. AL MUFTAH, W. A., KADER, S. A., KASTENMÜLLER, G., SUHRE, K. A systems view of type 2 diabetes-associated metabolic perturbations in saliva, blood and urine at different timescales of glycaemic control. **Diabetologia**. v. 8, n. 58, p. 1855 - 67, 2015.

APÊNDICES

Apêndice 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Pesquisa com Seres Humanos**

**Título: ESTIMATIVA DOS NÍVEIS GLICÊMICOS A PARTIR DO pH SALIVAR:
desenvolvimento de um modelo matemático de conversão.**

Consentimento Livre e Esclarecido Nº _____

Eu, _____ RG _____ SSP/____, data de nascimento: ____/____/____ após ter sido informado (a) sobre os objetivos do trabalho e tomar ciência da metodologia a ser empregada, concordo em participar da pesquisa intitulado “**DIABETES: Um Teste de Diagnóstico não Invasivo**”, a ser realizado sob a coordenação da Prof^a Dr^a Ana Lúcia Abreu Silva e do aluno Bismarck Ascar Sawaia.

Justificativa da Pesquisa: Essa pesquisa visa criar um novo kit de diagnóstico, não invasivo, através da saliva, para avaliar os níveis glicêmicos. Sua importância está em propiciar aqueles indivíduos, especificamente predispostos à diabetes ou diabéticos menos trauma e custos na determinação cotidiana da taxa média de açúcar no sangue.

Objetivos da Pesquisa: Essa pesquisa pretende estabelecer uma relação entre a acidez e ou alcalinidade da saliva de humanos e a taxa de açúcar no sangue, na criação de um teste rápido de diagnóstico, não invasivo para a glicemia.

Metodologia da Pesquisa: Para sua realização será feito o seguinte: coleta de uma gota de sangue capilar para medições em glicosímetro padrão, e a coleta de saliva na boca para aferição da acidez ou alcalinidade em pHgêmetro digital de bancada.

Participação voluntária: A participação é voluntária, podendo ou não aceitar, porém não existe desconforto ou risco previsível. Importante esclarecer que, caso você decida não participar, poderá simplesmente se negar em integrar o grupo de voluntários da pesquisa. Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato com algum dos pesquisadores ou com o Conselho de Ética em Pesquisa com Humanos da Universidade Ceuma, Rua Josué Montello, nº 01, Renascença II. São Luís, MA, Brasil. Cep 65.075-120. (98) 3214 4277; 96079547. Você terá garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação, pela sua decisão.

Benefícios: Os benefícios esperados com o estudo será da criação a custos socialmente acessíveis de um Kit de fitas de pH para aferição não invasiva, com a saliva, das taxas médias de glicose capilar.

Divulgação dos resultados e uso de imagens: As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. Não serão utilizadas imagens dos participantes em nenhum momento da pesquisa.

Material Biológico: Quanto ao material biológico coletado será utilizado excepcionalmente para o diagnóstico.

Os gastos necessários para a sua participação na pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores. Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

São Luís, ____/____/2014.

Assinatura do Convidado, Participante.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste voluntário (ou de seu representante legal) para a participação neste estudo.

Assinatura do Pesquisador (responsável pela obtenção do TCLE)

Profª Drª Ana Lúcia Abreu Silva – Orientadora*.

Bismarck Ascar Sauaia – Aluno Orientando**.

* Faculdade de Medicina Veterinária da UEMA, Laboratório de Patologia.

Campus Paulo VI – Tirirical. São Luís, MA, Brasil.

Cep: 65025-230

(98) 3214 4277; 96079547.

abreuioc@hotmail.com

** Faculdade de Medicina da Universidade CEUMA – Campus I.

Rua Josué Montello, nº 01, Renascença II. São Luís, MA, Brasil.

Cep 65.075-120.

(98) 3214 4277; 96079547.

bismarcksauaia@bol.com.br

Apêndice 2: Questionário de Investigação

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA
Questionário de Investigação – Pesquisa com Seres Humanos

**Título: ESTIMATIVA DOS NÍVEIS GLICÊMICOS A PARTIR DO pH SALIVAR:
 desenvolvimento de um modelo matemático de conversão.**

Paciente N° _____

I - Dados Pessoais:

01. Nome: _____

02. Idade: ____ anos

03. Peso: ____ Kg

04. Altura: _____ m/cm. IMC: _____

05. Sexo: Masculino (); Feminino ().

II – Dados Clínico e Histórico Familiar:

01. Com diagnóstico para o Diabetes? Sim (); Não (). Tipo: _____

02. Com histórico de Diabetes na família? Sim (); Não ().

03. Qual o grau de parentesco do familiar com Diabetes? Pai (); Mãe (), Avô (); Avó (); Outros (). Caso a opção seja “outros”, especificar:

_____.

04. Faz uso de medicação para a da diabetes: Sim (); Não ().

05. Qual medicação? _____

06. Quanto tempo faz uso de medicação na profilaxia da diabetes? _____

07. Apresenta outro tipo de doença crônica ou auto-imune? Sim (); Não: (). Caso a opção seja “sim”, especificar:

Nome do entrevistador: _____

Data de aplicação do questionário: ____/____/____

Apêndice 3: Ficha de Investigação Coletiva para registro dos valores de pH e Glicemia.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA
Ficha de Registro para Valores de pH e Glicemia – Pesquisa com Seres Humanos
Título: ESTIMATIVA DOS NÍVEIS GLICÊMICOS A PARTIR DO pH SALIVAR:
desenvolvimento de um modelo matemático de conversão.

JEJUM			APÓS A REFEIÇÃO		DURANTE O DIA	
Paciente Nº	pH Saliva	Glicemia Capilar	pH Saliva	Glicemia Capilar	pH Saliva	Glicemia Capilar
01						
02						
03						
04						
05						
06						
07						
08						
09						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						

Apêndice 4: Planilha de registro dos valores de pH e Glicemia, em ordem de coleta.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA
Planilha de Registro para Valores de pH e Glicemia – Pesquisa com Seres Humanos
Título: ESTIMATIVA DOS NÍVEIS GLICÊMICOS A PARTIR DO pH SALIVAR:
desenvolvimento de um modelo matemático de conversão.

	Página Inicial		Página Inicial		Página Inicial		Página Inicial		Página Inicial		Página Inicial		Página Inicial		Página Inicial		Página Inicial		Página Inicial		Página Inicial		
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
1	5.6	125	33	6.26	110	66	6.4	100	98	6.53	103	130	6.7	100	162	6.8	99	194	6.9	80	225	7	94
2	5.65	100	34	6.26	98	67	6.4	98	99	6.53	98	131	6.7	98	163	6.8	97	195	6.9	85	226	7	98
3	5.68	110	35	6.26	99	68	6.41	105	100	6.53	104	132	6.7	100	164	6.8	89	196	6.9	83	227	7	93
4	5.73	99	36	6.27	85	69	6.42	106	101	6.53	104	133	6.71	89	165	6.8	88	197	6.9	85	228	7	86
5	5.77	113	37	6.27	88	70	6.43	105	102	6.54	103	134	6.71	94	166	6.81	80	198	6.9	84	229	7	85
6	5.97	125	38	6.28	100	71	6.44	102	103	6.54	101	135	6.71	95	167	6.82	90	199	6.91	88	230	7	87
7	5.99	102	39	6.28	110	72	6.44	98	104	6.54	102	136	6.72	91	168	6.82	91	200	6.91	96	231	7	82
8	6	106	40	6.29	98	73	6.44	93	105	6.55	98	137	6.72	90	169	6.82	95	201	6.92	89	232	7	83
9	6	110	41	6.29	114	74	6.45	90	106	6.55	102	138	6.73	96	170	6.83	97	202	6.92	82	233	7	84
10	6.01	95	42	6.3	91	75	6.45	93	107	6.56	91	139	6.74	102	171	6.83	86	203	6.93	95	234	7	88
11	6.06	112	43	6.3	99	76	6.45	102	108	6.57	87	140	6.74	91	172	6.83	93	204	6.93	101	235	7	81
12	6.06	110	44	6.3	101	77	6.45	103	109	6.57	94	141	6.75	98	173	6.85	91	205	6.93	88	236	7	80
13	6.08	108	45	6.3	100	78	6.46	99	110	6.57	98	142	6.75	87	174	6.85	102	206	6.93	83	237	7	85
14	6.08	87	46	6.3	100	79	6.46	95	111	6.59	99	143	6.75	95	175	6.85	96	207	6.94	72	238	7	83
15	6.09	120	47	6.3	99	80	6.46	99	112	6.6	97	144	6.75	100	176	6.85	88	208	6.94	85	239	7	78
16	6.1	120	48	6.33	102	81	6.47	100	113	6.6	102	145	6.75	97	177	6.85	90	209	6.94	85	240	7.01	86
17	6.1	97	49	6.34	96	82	6.48	101	114	6.61	78	146	6.76	90	178	6.86	99	210	6.94	81	241	7.01	89
18	6.1	120	50	6.35	97	83	6.48	99	115	6.62	89	147	6.76	95	179	6.87	82	211	6.95	89	242	7.01	102
19	6.1	120	51	6.35	113	84	6.48	98	116	6.62	99	148	6.76	91	180	6.88	88	212	6.96	99	243	7.01	87
20	6.1	130	52	6.36	97	85	6.48	100	117	6.62	97	149	6.77	85	181	6.88	89	213	6.96	87	244	7.02	78
21	6.14	98	53	6.36	98	86	6.49	98	118	6.63	97	150	6.77	86	182	6.88	101	214	6.96	87	245	7.02	98
22	6.17	91	54	6.37	102	87	6.5	100	119	6.65	87	151	6.77	96	183	6.88	87	215	6.97	85	246	7.02	92
23	6.17	118	55	6.37	102	88	6.5	96	120	6.67	82	152	6.78	89	184	6.89	95	216	6.97	85	247	7.02	86
24	6.17	97	56	6.38	105	89	6.5	104	121	6.67	95	153	6.78	95	185	6.89	99	217	6.98	83	248	7.02	98
25	6.19	115	57	6.39	95	90	6.5	103	122	6.68	99	154	6.79	82	186	6.89	90	218	6.98	85	249	7.02	86
26	6.19	93	58	6.39	100	91	6.5	102	123	6.69	98	155	6.79	85	187	6.89	85	219	6.98	84	250	7.02	89
27	6.2	122	59	6.39	117	92	6.5	103	124	6.69	93	156	6.79	93	188	6.89	86	220	6.98	82	251	7.02	80
28	6.2	83	60	6.4	106	93	6.5	101	125	6.7	79	157	6.8	75	189	6.89	91	221	6.98	80	252	7.02	88
29	6.2	82	61	6.4	110	94	6.5	98	126	6.7	80	158	6.8	95	190	6.9	100	222	6.99	81	253	7.03	80
30	6.21	99	62	6.4	106	95	6.52	107	127	6.7	90	159	6.8	97	191	6.9	89	223	6.99	79	254	7.04	98
31	6.22	111	63	6.4	102	96	6.53	97	128	6.7	101	160	6.8	92	192	6.9	86	224	6.99	83	255	7.04	80
32	6.22	118	64	6.4	101	97	6.53	98	129	6.7	95	161	6.8	95	193	6.9	83	225	7	94	256	7.04	75
33	6.24	94	65	6.4	90	98	6.53	103	130	6.7	100	162	6.8	99	194	6.9	80	226	7	98	257	7.07	84

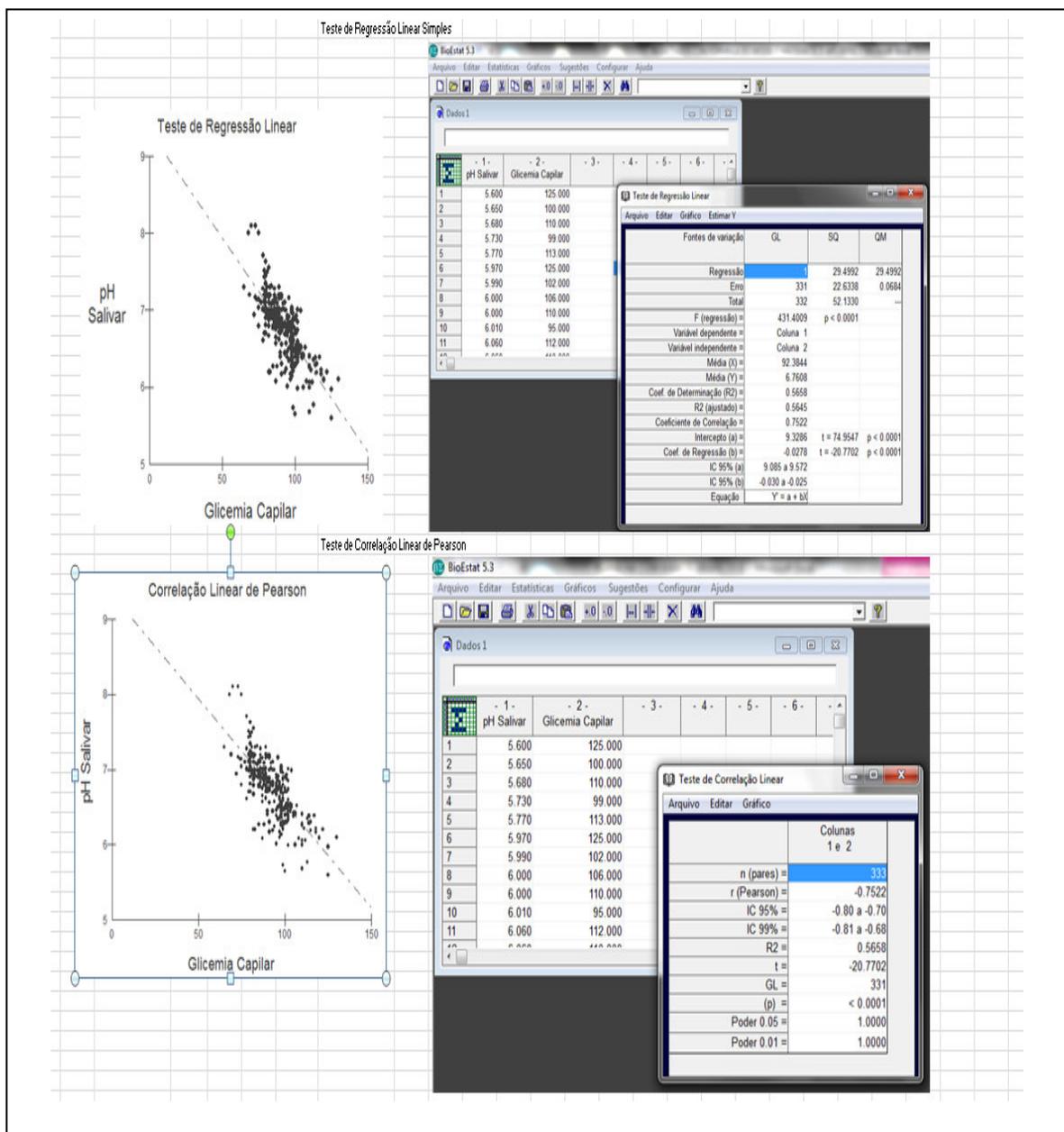
	Arquivo		Página Inicial		Arquivo		Página Inicial		Arquivo		Página Inicial	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
256	7.04	75	288	7.2	79	319	7.5	81				
257	7.07	84	289	7.2	80	320	7.44	80				
258	7.09	85	290	7.2	69	321	7.48	80				
259	7.09	83	291	7.21	81	322	7.51	79				
260	7.09	92	292	7.23	80	323	7.63	80				
261	7.09	88	293	7.23	80	324	7.71	78				
262	7.1	93	294	7.25	80	325	8	68				
263	7.1	86	295	7.28	86	326	8.1	70				
264	7.1	86	296	7.28	78	327	8.1	73				
265	7.1	86	297	7.3	89	328	8	75				
266	7.1	82	298	7.3	83	329	6.97	98				
267	7.1	80	299	7.3	65	330	7	83				
268	7.1	77	300	7.34	80	331	6.3	115				
269	7.1	79	301	7.35	80	332	6.38	114				
270	7.11	79	302	7.43	79	333	6.41	110				
271	7.14	74	303	7.3	81	334						
272	7.14	75	304	6.9	89	335						
273	7.14	86	305	7.1	85	336						
274	7.15	89	306	7	83	337						
275	7.16	96	307	7.1	85	338						
276	7.16	80	308	7.3	81	339						
277	7.16	91	309	7.2	89	340						
278	7.17	82	310	7	91	341						
279	7.17	90	311	7	85	342						
280	7.17	73	312	6.99	85	343						
281	7.19	86	313	6.95	86	344						
282	7.19	91	314	7.11	85	345						
283	7.19	90	315	7.15	87	346						
284	7.19	83	316	7.31	84	347						
285	7.2	80	317	7.55	82	348						
286	7.2	82	318	6.99	104	349						
287	7.2	89	319	7.5	81	350						
288	7.2	79	320	7.44	80	351						

Apêndice 5: Avaliação estatística: regressão linear simples e correlação de Pearson.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

Avaliação estatística: regressão linear simples e correlação de Pearson – Pesquisa com Seres Humanos

Título: ESTIMATIVA DOS NÍVEIS GLICÊMICOS A PARTIR DO pH SALIVAR: desenvolvimento de um modelo matemático de conversão.



Apêndice 6: Parâmetros amostrais para os valores de pH e Glicemia.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA
Parâmetros amostrais para os valores de pH e Glicemia – Pesquisa com Seres Humanos
Título: ESTIMATIVA DOS NÍVEIS GLICÊMICOS A PARTIR DO pH SALIVAR:
desenvolvimento de um modelo matemático de conversão.

Parâmetros descritivos para a amostra piloto GC			Parâmetros descritivos para a amostra piloto pH		
Glicemia			pH		
<i>Coluna1</i>			<i>Coluna1</i>		
Média	102.73		Média	6.2884	
Erro padrão	9.2538		Erro padrão	0.0202	
Mediana	100.5		Mediana	6.345	
Modo	98		Modo	6.4	
Desvio padrão	9.25383		Desvio padrão	0.2017	
Variância da amostr	85.6334		Variância da amostr	0.0407	
Curtose	0.45848		Curtose	2.0681	
Assimetria	0.56622		Assimetria	-1.4003	
Intervalo	48		Intervalo	0.93	
Mínimo	82		Mínimo	5.6	
Máximo	130		Máximo	6.53	
Soma	10273		Soma	628.84	
Contagem	100		Contagem	100	
Cálculo amostral					
t =	1.9600	t² =	3.8416		
s =	9.2538	s² =	85.6334		
e =	1.0273	e² =	1.0553		
		n =	312		
n =	$\frac{(t^2 \cdot s^2)}{e^2}$				

Apêndice 7: Artigo.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA
Parâmetros amostrais para os valores de pH e Glicemia – Pesquisa com Seres Humanos
Título: ESTIMATIVA DOS NÍVEIS GLICÊMICOS A PARTIR DO pH SALIVAR:
desenvolvimento de um modelo matemático de conversão.**

ANEXOS

Anexo 2: Quadro de Classificação Atual da Diabetes Mellitus, com base na etiologia, segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (DSBD/2014-2015).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA
 – Classificação atual da Diabetes Mellitus

Título: ESTIMATIVA DOS NÍVEIS GLICÊMICOS A PARTIR DO pH SALIVAR:
desenvolvimento de um modelo matemático de conversão.

Estádios Tipos	Normoglicemia	Hiperglicemia			
	Tolerância normal à glicose	Anomalia da regulação da glicose ATG e/ou AGJ	Diabetes Mellitus		
			Sem necessitar de insulina	Insulina necessá- ria para controlo	Insulina necessá- ria p/a sobrevivência
Tipo 1 <ul style="list-style-type: none"> • Autoimune • Idiopática 	←				→
Tipo 2* <ul style="list-style-type: none"> • Insulinorresistência a predominante • Defeitos de secreção de insulina predominantes 	←				→
Outros Tipos específicos*	←				→
Gestational diabetes*	←				→



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
MARANHÃO - UNICEUMA



Continuação do Parecer: 645.203

como comprovar o modelo matemático proposto para a conversão dos valores de pH na saliva à açúcar no sangue.

Objetivo Secundário:

Estabelecer parâmetros de conversão do pH da saliva em níveis médios de açúcar no sangue; Criar um teste rápido não invasivo para o diagnóstico do diabetes em humanos; Comprovar os parâmetros do modelo matemático proposto na conversão do pH da saliva em índices médios de açúcar no sangue, a partir de uma experimentação metodológica. Possibilitar a Insulíndependentes menos trauma e custos na definição diária dos níveis de açúcar no sangue.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há riscos para a saúde do participante da pesquisa

Benefícios:

A presente pesquisa tem como prospecção a criação de um kit para diagnóstico rápido não invasivo, utilizando o pH da saliva como referência, nas mudanças de cores de uma fita de fenolftaleína, como parâmetro para determinação das taxas de açúcar no sangue, especialmente para diabéticos Insulíndependentes que necessitam referenciar os valores pelo menos uma vez ao dia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta relevância científica, e certamente contribuirá para um maior esclarecimento a respeito de pontos importantes do tema em estudo. A equipe executora encontra-se capacitada para executar a pesquisa e a metodologia é adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios encontram-se adequados

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: DOS CASTANHEIROS
Bairro: JARDIM RENASCENÇA CEP: 65.075-120
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)3214-4265 Fax: (98)3214-4212 E-mail: cep@ceuma.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
MARANHÃO - UNICEUMA



Continuação do Parecer: 545.203

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO LUIS, 13 de Maio de 2014

Assinado por:
Eduardo Durans Figuerêdo
(Coordenador)

Endereço: DOS CASTANHEIROS
Bairro: JARDIM RENASCENÇA CEP: 65.075-120
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)3214-4265 Fax: (98)3214-4212 E-mail: cep@ceuma.br