



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

PERIODONTITE E DIABETES: UMA RELAÇÃO BIDIRECIONAL

Trabalho submetido por
Inês Rodrigues Diogo
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

PERIODONTITE E DIABETES: UMA RELAÇÃO BIDIRECCIONAL

Trabalho submetido por
Inês Rodrigues Diogo
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Madalena Oom

e coorientado por
Mestre José Maria Neves Cardoso

junho de 2015

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e irmão, por todo o apoio incondicional, por me ajudarem a chegar aqui e por nunca me deixarem desistir. São, sem dúvida, os maiores pilares da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof. Doutora Madalena Oom, pela excelente orientação, pela ajuda imprescindível e por todo o apoio.

Ao meu coorientador, Mestre José Maria Cardoso, pela excelente orientação, por todo o trabalho, por todo o apoio, por toda a paciência e por toda a ajuda que sempre me deu.

A todos os outros professores do curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária do Instituto Superior De Ciências da Saúde Egas Moniz que me ajudaram a chegar aqui, por todos os conselhos, ensinamentos, e por toda a paciência.

Às pessoas que mais marcaram o meu percurso pelo ISCSEM e às pessoas que sempre estiveram comigo. À Ana Isabel Freitas, Maria Margarida de Carvalho, Marta Viegas, Rute Delgado, Ana Rita Oliveira, Sónia Gonçalves e Rafael Coelho. Obrigada por tudo.

À minha mãe, pai, irmão, avó e madrinha, por todo o apoio incondicional. Sem vocês não era possível.

A todos os amigos e colegas que passaram pela minha vida académica e, de alguma maneira, me marcaram.

Ao ISCSEM, a todos os professores e funcionários que me ajudaram a nível profissional e pessoal.

RESUMO

A diabetes e a periodontite são doenças inflamatórias crônicas cuja incidência tem vindo a aumentar ao longo dos anos, e que têm uma relação bidirecional bem estabelecida. O objetivo deste trabalho é, através de uma revisão de artigos científicos, perceber a relação entre a diabetes e a periodontite e vice-versa.

Para a realização deste trabalho foi efetuada uma pesquisa eletrónica em fontes de informação primária e secundária selecionadas das bases de dados Google Académico, B-on e PubMed. A seleção dos artigos foi feita com base no título, no resumo e na data da sua realização, considerando os artigos posteriores a 2005.

Embora a relação esteja bem definida, não se conhecem bem os mecanismos pelos quais a diabetes afeta a periodontite, no entanto sabe-se que assentam essencialmente na ação dos produtos finais da glicosilação avançada que irão levar a um aumento da destruição tecidual, diminuição das defesas do hospedeiro e diminuição da capacidade de cicatrização. Por outro lado a severidade da periodontite, assim como acontece com outras infeções, está associada a um controlo glicémico comprometido. O tratamento periodontal não cirúrgico, que tem sido o mais estudado, está associado a reduções significativas da hemoglobina glicosilada (HbA1c) e a um melhor controlo glicémico após estabilização da condição periodontal.

As equipas médicas devem estar cientes desta relação, de modo a informarem e consciencializarem os pacientes diabéticos que a visita regular ao médico dentista pode ajudar a prevenir ou controlar a periodontite e outras possíveis complicações orais. Para que se possa estabelecer uma relação mais esclarecedora relativamente à relação bidirecional destas duas patologias são necessários mais estudos longitudinais direcionados a esta relação, analisando todas as variáveis possíveis, que permitam retirar conclusões mais consistentes, levando a um tratamento mais eficaz e a uma melhoria substancial na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: periodontite, diabetes, relação bidirecional

ABSTRACT

Diabetes and periodontitis are chronic inflammatory diseases, whose incidence has been increasing over the years, and that have a well-established bidirectional relationship. The objective of this project is, through a review of several scientific articles, to understand the relationship between diabetes and periodontitis and vice versa.

So this project could be written, an electronic research was made in primary and secondary information sources selected from the Google Scholar, B-On and PubMed. The article selection was based on the title, abstract and date of publication, considering only articles post 2005.

Even though this relationship is well defined, the mechanism through which diabetes affects periodontitis are still not well known, however it is known that essentially based on the action of advanced glycosylation end products which will lead to an increase of tissue destruction, decreased host defenses and reduced healing capacity. On the other hand, the severity of periodontitis is associated to compromised glycemic control. The non surgical periodontal treatment, that has been the most studied one, is associated to significant decreases of glycosylated hemoglobin (HbA1c) after the stabilization of the periodontal condition.

The medical teams should be aware of this relationship, in order to inform and make known to the patients suffering from diabetes, that the regular visit to the dentist may help to control/prevent periodontitis and other possible oral complications. So a more clarifying relationship regarding the bi-directionality of these two pathologies, more long-term studies focused on this relationship are necessary. Said studies should analyse all possible variables, resulting in consistent conclusions and findings that can lead to a more efficient treatment and substantial improvement in the patient's well-being.

Key words: periodontitis, diabetes, bidirectional relationship

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO	13
II.	DESENVOLVIMENTO.....	17
1.	Doença Periodontal.....	17
1.1	Definição.....	17
1.2	Epidemiologia.....	17
1.3	Sinais e Sintomas	18
1.4	Diagnóstico	18
1.5	Etiologia.....	20
1.6	Fatores de Risco.....	21
1.7	Complicações.....	22
1.8	Classificação	23
1.8.1.	Periodontite Crónica.....	23
1.8.2	Periodontite Agressiva.....	24
1.9	Tratamento	25
1.10	Prevenção.....	26
2.	Diabetes Mellitus.....	28
2.1	Definição.....	28
2.2	Tipos de Diabetes.....	28
2.2.1	Diabetes Mellitus Tipo 1	28
2.2.2	Diabetes Mellitus Tipo 2	29
2.2.3	Outros tipos de Diabetes.....	30
2.3	Epidemiologia.....	30
2.4	Sinais e Sintomas	31
2.5	Diagnóstico	31
2.6	Etiologia.....	33
2.7	Fatores de Risco.....	33

2.8	Complicações.....	34
2.8.1	Sistémicas.....	34
2.8.2	Orais.....	34
2.9	Tratamento.....	36
2.9.1	Insulina.....	36
2.9.2	Antidiabéticos Orais.....	36
2.10	Prevenção.....	38
3.	Impacto da Diabetes na Doença Periodontal.....	40
3.1	Diabetes como fator de risco para a doença periodontal.....	40
3.2	Efeito sobre a resposta do hospedeiro.....	43
3.3	Efeito sobre a destruição periodontal.....	44
3.4	Efeito sobre a cicatrização dos tecidos.....	46
3.5	Efeito sobre a Microbiota.....	48
3.6	Sinais de alerta de diabetes não diagnosticada ou mal controlada.....	50
4.	Impacto da Doença Periodontal na Diabetes.....	52
4.1	Efeito da condição periodontal na diabetes.....	52
4.2	Influência do Controlo da Periodontite na Diabetes.....	56
5.	Abordagem do Doente Diabético.....	60
5.1	Paciente Diabético na Consulta de Medicina Dentária.....	60
5.2	Tratamento Periodontal do Paciente Diabético Controlado.....	62
5.3	Resposta ao tratamento Periodontal.....	63
5.3.1	Cicatrização em pacientes diabéticos.....	63
5.3.2	Recorrência de doença periodontal em pacientes diabéticos.....	63
III.	CONCLUSÃO.....	65
IV.	BIBLIOGRAFIA.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

ISCSEM: Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz

HbA1c: Hemoglobina Glicosilada

IMC: Índice de Massa Corporal

IL-1 β : Interleucina-1 β

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral α

ADA: American Diabetes Association

JDI: Journal of Diabetes Investigation

I. INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus é uma doença crónica inflamatória caracterizada por hiperglicemia, que afeta principalmente o metabolismo da glicose, e que reflete o desequilíbrio entre a produção de insulina e a utilização da glicose. Divide-se essencialmente em diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 e diabetes gestacional (Stanko & Holla, 2014). Os sintomas comuns clássicos da diabetes representam uma tríade que engloba a polidipsia, poliúria e polifagia, que normalmente são acompanhados por perda de peso e/ou cansaço crónico. A diabetes mellitus tipo 1 deve-se essencialmente à destruição autoimune das células β do pâncreas, enquanto na diabetes mellitus tipo 2 os fatores etiológicos principais são a obesidade e a suscetibilidade genética (Skyler, 2014). A diabetes mellitus, especialmente se não controlada, torna os indivíduos mais propensos ao desenvolvimento de complicações sistémicas ou orais, e que podem ser bastante graves. A periodontite é considerada a sexta complicação da diabetes (Taylor, Preshaw & Lalla, 2013). Como em todas as doenças, a prevenção é o principal meio de evitar a doença, mas na diabetes mellitus tipo 1 os meios de prevenção não são muito eficazes. Ao contrário, na diabetes mellitus tipo 2, a prevenção passa por adquirir um estilo de vida saudável, em termos de dieta e de prática de exercício físico (Casanova, Hughes & Preshaw, 2014).

A doença periodontal é um processo patológico que afeta os tecidos do periodonto, caracterizando-se por inflamação destes tecidos devido a um processo infeccioso, o que pode levar a inflamação gengival, como é o caso da gengivite, ou à formação de bolsas periodontais e, no caso de periodontite, possivelmente levar a perda dentária. Divide-se em gengivite e periodontite, dividindo-se a última em crónica ou agressiva (Antonini, Cancellier, Ferreira, Scaini & Streck, 2013). A etiologia desta doença deve-se sobretudo à presença de placa bacteriana, sendo que o tratamento de primeira linha passa por eliminar a placa bacteriana e o cálculo dentário e por motivar o paciente a ter e manter uma boa higiene oral. É considerada uma doença silenciosa, pelo que se deve prestar atenção aos sinais e sintomas que possam aparecer, como inflamação gengival, edema, mobilidade dentária, hemorragia gengival recorrente, entre outros. Na presença destes sinais e/ou sintomas é importante procurar um médico dentista para que se despiste ou trate a doença (Steffens, Reinke, Munoz, Santos & Pilatti, 2010).

Apesar da placa bacteriana ser o principal fator etiológico, existem inúmeros fatores de risco, locais ou sistêmicos, para a doença periodontal, como restaurações debordantes, próteses mal adaptadas, tabaco, diabetes, alterações hormonais e a idade. Muitas investigações têm demonstrado que a periodontite pode ter efeitos negativos a nível sistêmico. Assim, os pacientes com periodontite podem não só perder os seus dentes como também serem mais propensos a ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais, dificuldades no controlo glicémico e complicações na gestação (Xiong *et al.*, 2009). Posto isto, é essencial uma prevenção correta desta doença, que passa essencialmente pelo controlo dos fatores etiológicos e de risco (Soskolne & Klingner, 2001)

A diabetes mellitus e a doença periodontal, mais concretamente a periodontite, são ambas doenças inflamatórias crónicas com elevadas prevalências na população mundial, prevendo-se que venham a aumentar bastante nos próximos anos. Além desta semelhança na epidemiologia, estas doenças têm também algumas vias comuns na sua patogénese e são ambas doenças poligénicas. A associação entre estas duas doenças tem sido descrita e estudada há vários anos, com resultados e dados bastante conflituosos (Soskolne & Klingner, 2001). Atualmente, está estabelecido que existe, de facto, uma relação bidirecional entre a diabetes mellitus e a periodontite. Assim, a diabetes mellitus pode aumentar o risco de desenvolvimento de periodontite, bem como a sua severidade e progressão, e a periodontite pode agravar a severidade da diabetes mellitus, agravando o controlo glicémico (Negrato & Tarzia, 2010).

Tendo em conta todo o contexto descrito, o objetivo deste trabalho de revisão passa não só por descrever uma visão detalhada de ambas as doenças envolvidas, a diabetes e a doença periodontal, passando pela sua definição, pela epidemiologia, pelo diagnóstico, pela etiologia, pelos sinais, sintomas e fatores de risco, não esquecendo as complicações, o tratamento e a prevenção, mas também por tentar entender a relação bidirecional que há entre elas. Pretende-se perceber e descrever os mecanismos pelos quais a diabetes afeta a periodontite, bem como o modo como a periodontite afeta a diabetes. É ainda de especial importância perceber o papel das diferentes equipas médicas envolvidas no acompanhamento deste tipo de pacientes e qual a abordagem que deve ser feita a este tipo de pacientes, frisando que todos devem conhecer esta relação de modo a aconselhar os pacientes, o que pode ajudar na prevenção ou mesmo no tratamento destas duas patologias.

Para a realização deste trabalho foi efetuada uma pesquisa eletrônica em fontes de informação primária e secundária selecionadas das bases de dados Google Acadêmico, Biblioteca do conhecimento online (B-on) e PubMed. A pesquisa foi realizada em inglês usando as palavras-chave: 'periodontitis', 'diabetes mellitus', 'bidirectional relationship', 'types of diabetes mellitus', 'subgingival microbiota', 'healing alterations in diabetes', 'treatment for diabetes' e 'glycemic control'. A seleção dos artigos foi feita com base no título, no resumo e na data da sua realização, considerando os artigos posteriores a 2005.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Doença Periodontal

1.1 Definição

As doenças periodontais são doenças crônicas inflamatórias que afetam o periodonto, sendo causadas essencialmente por bactérias anaeróbias gram negativas, presentes na placa bacteriana (Stanko & Holla, 2014). A microbiota periodontal inclui bactérias anaeróbias estritas, como *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*, e anaeróbias facultativas, como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, que são as mais estudadas (Kye, Davidson, Martin, Engebretson, 2012; Mauri-Obradors, Jané-Salas, Sabater-Recolons, Vinas & López-López, 2014; Negrato & Tarzia, 2010).

A doença periodontal engloba a gengivite, em que a inflamação é limitada à gengiva e reversível com uma boa higiene oral e a periodontite, na qual a inflamação resulta na perda de tecidos de suporte do dente e reabsorção óssea alveolar (Poplawska-Kita *et al.*, 2014). A gengivite e a periodontite crônica são as formas mais comuns de manifestação de doença periodontal (Kye *et al.*, 2012). Atualmente, considera-se que a gengivite precede sempre a periodontite, porém nem toda a gengivite leva necessariamente a periodontite (Antonini *et al.*, 2013).

1.2 Epidemiologia

Sendo uma das doenças crônicas inflamatórias mais comuns no Homem, a doença periodontal – incluindo gengivite e periodontite – afeta mais de 90% da população mundial, sendo mais prevalente na população idosa (Journal of Diabetes Investigation, 2014). Considerando apenas a periodontite, a prevalência desce para cerca de 50% dos adultos, mas na população idosa a prevalência é mais alta: é estimado que cerca de 70-90% dos idosos entre 60-74 anos sofra de periodontite (Borgnakke, Ylostalo, Taylor & Genco, 2013; Casanova *et al.*, 2014). Possivelmente a prevalência será substancialmente mais alta do que a reportada, tal facto deve-se à subestimação da doença periodontal por parte da população, às poucas pesquisas e também aos critérios restritos utilizados na maior parte dos casos para o seu diagnóstico (Borgnakke *et al.*, 2013).

1.3 Sinais e Sintomas

A intensidade dos sinais e sintomas clínicos de doença periodontal varia entre indivíduos e, no mesmo indivíduo, pode variar entre diferentes localizações, no meio intra-oral (Antonini *et al.*, 2013). Clinicamente, os pacientes periodontais podem apresentar placa bacteriana, eritema, edema, hemorragia, sensibilidade e aumento do exsudado gengival, no entanto, nos pacientes com periodontite observa-se ainda formação de bolsas periodontais, perda de inserção conjuntiva, perda óssea, recessão gengival e mobilidade dentária. A gengiva apresenta-se vermelha e edemaciada, facilmente hemorrágica (Antonini *et al.*, 2013). Normalmente os pacientes periodontais sofrem também de halitose (Teeuw, Gerdes & Loos, 2010).

É uma doença silenciosamente devastadora, tipicamente assintomática e indolor, o que leva a que os pacientes, em fases iniciais, não a levem muito a sério, podendo mesmo passar despercebida durante alguns anos até o paciente ser visto por um profissional de saúde dentária (Casanova, *et al.*, 2014; Deshpande, Jain, Sharma, Prashar & Jain, 2010).

1.4 Diagnóstico

O espaço existente entre a gengiva e a superfície radicular representa o principal ponto de análise, que apesar de existir sempre, pode ser diferenciado em sulco ou bolsa periodontal. Para um correto diagnóstico periodontal devem ser considerados alguns parâmetros clínicos como a profundidade de sondagem, o nível de inserção clínica, a hemorragia à sondagem, a mobilidade dentária, a linha muco-gengival, a atividade da doença e a perda óssea radiográfica (Botero & Bedoya, 2010).

A profundidade de sondagem, calculada em milímetros, vai desde a margem gengival, que pode ou não coincidir com a junção amelo-cimentária, até ao fundo da bolsa periodontal ou sulco. Um sulco define-se como sendo o espaço ao redor do dente entre a gengiva marginal e a superfície do dente, que está limitado, na parte mais apical pelas células mais coronais do epitélio de união. Considera-se que, em termos de profundidade de sondagem, um sulco pode medir entre 1 e 3 mm (Botero & Bedoya, 2010). Em contraste, uma bolsa periodontal define-se como o aumento da profundidade patológica do sulco dada pela perda de inserção periodontal e pela perda óssea. Em termos clínicos, considera-se a existência de uma bolsa periodontal quando se observa uma profundidade

de sondagem superior a 4 mm, verificando-se perda de inserção e perda óssea visível radiograficamente, na qual pode ou não existir hemorragia à sondagem, (Botero & Bedoya, 2010). Tendo em conta a profundidade de sondagem e a localização da margem gengival, o nível clínico de inserção periodontal permite a análise da magnitude da perda de suporte periodontal. É uma medida linear dependente do tamanho radicular de cada dente, pelo que a sua análise cuidadosa dente a dente permite avaliar o suporte periodontal individual (Botero & Bedoya, 2010).

A hemorragia à sondagem tem sido um dos parâmetros periodontais mais analisados e estudados e considera-se que pode ser um fator predisponente para uma futura perda de inserção periodontal. Há que ter em conta alguns aspetos que podem levar a hemorragia, como a força de sondagem ou o diâmetro da sonda. Por estas razões, é de grande importância prestar especial atenção à sondagem, de modo a evitar erros na interpretação dos parâmetros clínicos periodontais (Kye *et al.*, 2012). Em termos de diagnóstico, este é um sinal que deve ser interpretado em conjunto com outros sinais clínicos de doença periodontal. Embora a hemorragia seja um dos sinais de inflamação gengival mais reconhecido, a sua relação, por si só, com a doença periodontal ativa não está estabelecida, bem como é também insuficiente para determinar o risco de doença periodontal futura. A presença de hemorragia não é um sinal absoluto de doença periodontal ativa, no entanto, a sua ausência é um indicador confiável de saúde periodontal (Botero & Bedoya, 2010).

Dado que os dentes não se encontram em contacto direto com o osso alveolar devido à existência de ligamento periodontal, é normal que apresentem uma mobilidade fisiológica de cerca de 0,1-0,2 mm em sentido horizontal. Esta mobilidade pode aumentar em situações de trauma oclusal, tratamento ortodôntico ou doença periodontal, tornando-se patológica. A diferença entre estas várias causas de mobilidade patológica é que a mobilidade causada por doença periodontal é irreversível e aumenta ao longo do tempo, o que não acontece nos outros tipos de mobilidade, em que a mobilidade pode reverter. Após o tratamento periodontal a mobilidade pode reduzir ligeiramente, resultando numa mobilidade residual que pode ser controlada por meio de férulas (Botero & Bedoya, 2010).

A perda óssea é um dos principais sinais de periodontite, e tem sido um desafio para os clínicos encontrar um sistema rotineiro e suficientemente sensível que permita

detetar alterações ósseas iniciais. As radiografias periapicais permitem observar o resultado cumulativo de toda a doença periodontal sofrida até ao momento, o que significa que para avaliar as alterações ósseas seria necessária uma sequência radiográfica ao longo do tempo (Botero & Bedoya, 2010).

As alterações radiográficas a procurar para o diagnóstico da periodontite são a perda de continuidade das corticais e crista óssea, formação de defeitos ósseos, perda de altura óssea e espessamento do espaço do ligamento periodontal. O padrão de perda óssea pode ser horizontal ou vertical e pode ser classificado em termos de severidade. Nesta classificação, o dente é dividido em terços desde a junção amelo-cimentária até ao ápice do dente, assim: se a perda óssea afetar o terço cervical é considerada leve, se afetar o terço médio é considerada moderada e se afetar o terço apical é considerada severa (Botero & Bedoya, 2010). Apesar de já ser possível utilizar sistemas digitais que permitem uma melhor imagem e portanto uma melhor definição da magnitude da perda óssea, a perda óssea radiográfica ainda não é muito útil como preditor na progressão da doença periodontal ao longo do tempo (Botero & Bedoya, 2010).

1.5 Etiologia

A doença periodontal é uma doença multifatorial, no entanto a placa bacteriana é apontada como principal causa desta doença (Teeuw *et al.*, 2010). Apesar de serem encontradas mais de 500 espécies bacterianas na cavidade oral, a percentagem que pode realmente levar a doença periodontal é significativamente baixa (Pacios *et al.*, 2012;).

A periodontite é uma das doenças crónicas inflamatórias mais frequentemente associada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, o que leva à destruição de tecidos periodontais. Envolve colonização bacteriana da superfície dentária e a formação de um biofilme subgengival, levando ao envolvimento do tecido conjuntivo pelas bactérias e suas toxinas, o que estimula e potencia a inflamação gengival, formação de bolsas periodontais, perda de tecidos periodontais e reabsorção óssea alveolar (Stanko & Holla, 2014). A formação de bolsas periodontais é causada pela rutura das fibras de colagénio do ligamento periodontal, quando ocorre a destruição de tecidos periodontais verificada na periodontite (Casanova *et al.*, 2014). A inflamação gengival causada pelas toxinas dos microrganismos presentes na placa bacteriana pode levar à formação de bolsas periodontais, que por sua vez são também colonizadas por uma grande quantidade de

bactérias. Com o avanço da doença periodontal, as bolsas aumentam, o que permite que as bactérias e as suas toxinas penetrem cada vez mais profundamente, podendo atingir o osso e causar perda de suporte periodontal (Pacios *et al.*, 2012; Poplawska-Kita *et al.*, 2014).

Na presença de placa bacteriana, as primeiras reações do periodonto são respostas inflamatórias e imunológicas que visam proteger os tecidos subgengivais da invasão microbiana. Dependendo das lesões causadas pelas reações de defesa do hospedeiro pode observar-se gengivite ou periodontite. A destruição periodontal é causada pelos fatores de virulência das bactérias através da produção de toxinas ou através da indução de uma resposta imunopatológica por parte do hospedeiro (Antonini *et al.*, 2013). Apesar da placa bacteriana ser a causa do início da doença periodontal, a forma como a doença progride depende das defesas do hospedeiro. Os mediadores produzidos como parte da resposta do hospedeiro que contribuem para a destruição periodontal incluem proteinases, prostaglandinas e citocinas (Antonini *et al.*, 2013; Carranza & Newman, 2012).

A cavidade oral, como todos os tecidos externos e o intestino possui uma microflora própria que consegue manter-se em simbiose com o indivíduo saudável, contudo, ao longo da maturação da placa bacteriana, para um estado compatível com doença periodontal, o número de bactérias gram negativas aumenta substancialmente (Pihlstrom, Michalowicz & Johnson, 2005). Em termos de microrganismos orais, o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e a *Porphyromonas gingivalis* são consideradas as principais espécies patogénicas na doença periodontal (Chiranjeevi *et al.*, 2014).

1.6 Fatores de Risco

Ao longo das duas últimas décadas, várias evidências mostram que a suscetibilidade para a doença periodontal varia de paciente para paciente e depende tanto de fatores adquiridos como de fatores intrínsecos. Apesar da placa bacteriana ser a causa de periodontite, a suscetibilidade para a doença é determinada por inúmeros fatores independentes da placa bacteriana (Casanova *et al.*, 2014). Infelizmente, os parâmetros tradicionais de diagnóstico da doença periodontal, como a profundidade de sondagem, perda de inserção e reabsorção óssea são dados meramente cumulativos da doença, não permitindo prever, com precisão, a atividade da doença atual e futura. Na maior parte das vezes, os médicos dentistas equiparam a gravidade e extensão da condição periodontal

com o risco periodontal futuro, ou seja, os pacientes com pouca ou nenhuma destruição periodontal são assumidos como pacientes de baixo risco, enquanto os pacientes que apresentam um grau de destruição mais severo são considerados pacientes de alto risco de doença futura, o que nem sempre corresponde à realidade (Kye *et al.*, 2012).

Os fatores considerados como possíveis fatores de risco para a doença periodontal podem ser ambientais ou adquiridos (Negrato & Tarzia, 2010), e consideram-se: restaurações defeituosas e próteses mal adaptadas, tabaco, trauma oclusal, alterações hormonais da gravidez, alterações hormonais da menopausa, alterações hormonais relacionadas com tratamentos de fertilidade, alterações hormonais relacionados com o uso de contraceptivos orais, imunossupressão, alterações metabólicas nutricionais, hereditariedade, *stress*, medicamentos, e alterações sistêmicas graves, como VIH, neutropénias, osteoporose, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan e alterações causadas por deficiente controlo da diabetes (Kye *et al.*, 2012;). Dos fatores mencionados, são considerados fatores de risco major o tabaco e a diabetes (Antonini *et al.*, 2013). O excesso de peso ou a obesidade também têm sido considerados por alguns autores como possíveis fatores de risco para a periodontite, tal como o elevado índice de massa corporal (IMC) e altos valores da circunferência da cintura (Salekzamani, Shirmohammadi, Rahbar, Shakouri & Nayebi, 2011).

1.7 Complicações

As consequências da periodontite, como hemorragia gengival, compromisso estético, infeções periodontais recorrentes e mobilidade dentária têm um impacto significativamente negativo na qualidade de vida dos pacientes, com implicações a nível funcional e nutricional, afetando o nível de conforto, autoconfiança, interações sociais, e a saúde em geral (Casanova *et al.*, 2014; Negrato & Tarzia, 2010). Eventualmente, a progressão da doença periodontal pode levar a que o dente necessite de ser extraído ou caia por si só (Teeuw *et al.*, 2010).

Vários trabalhos mostram a relação entre a doença periodontal e o risco aumentado de complicações sistêmicas, como ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais, doenças pulmonares e respiratórias, bem como dificuldade no controlo da glicemia (Negrato & Tarzia, 2010). Pucar *et al.* (2007), mostraram que a presença de altas quantidades de microrganismos causadores de periodontite nas artérias coronárias pode

estar associada a um risco de desenvolvimento e progressão de aterosclerose (Pucar *et al.*, citado em Negrato & Tarzia, 2010). As bactérias responsáveis pela periodontite que colonizam a cavidade oral podem ser aspiradas para os pulmões e causar doenças respiratórias, como a pneumonia (Negrato & Tarzia, 2010).

As mulheres grávidas que apresentam doença periodontal têm mostrado um risco substancialmente aumentado de abortos, natimortos, partos prematuros ou bebês com baixo peso à nascença (Negrato & Tarzia, 2010).

1.8 Classificação

As variações no início da doença periodontal, a severidade e as características clínicas observadas permitem reconhecer e descrever a existência de diferentes formas de apresentação desta doença. Atualmente, divide-se essencialmente em três grandes grupos: a gengivite, a periodontite crónica e a periodontite agressiva, dividindo-se ainda a penúltima em leve, moderada ou severa (Antonini *et al.*, 2013).

Há poucas evidências que demonstrem que a periodontite crónica e a periodontite agressiva sigam o mesmo curso típico cíclico, por exemplo, na periodontite agressiva as lesões gengivais são muitas vezes ausentes. Adicionalmente, com exceção do uso de antibióticos sistémicos na periodontite agressiva, o tratamento para os dois tipos de periodontite é semelhante. A resposta ao tratamento e a manutenção da condição periodontal é também muito semelhante entre os tipos de periodontite (Antonini *et al.*, 2013; Botero & Bedoya, 2010;).

1.8.1. Periodontite Crónica

A periodontite crónica, ao contrário da periodontite agressiva, é descrita como uma periodontite de evolução lenta. É caracterizada por ter uma taxa de progressão de lenta a moderada, podendo contudo ter períodos de progressão rápida, por ter maior prevalência em adultos e pela severidade da doença ser compatível com agentes irritantes locais. Apesar da maior ocorrência em adultos, a periodontite crónica também pode atingir crianças e adolescentes (Lindhe, Lang & Karring, 2008). Na periodontite crónica há geralmente presença de cálculo subgengival nas localizações afetadas (Antonini *et al.*, 2013).

A extensão da periodontite crónica é classificada como localizada, se apresentar menos de 30% de localizações afetadas, ou generalizada, se apresentar 30% ou mais de localizações afetadas. Em relação à severidade, a periodontite crónica pode ser classificada quanto à perda de inserção periodontal, como leve (1 a 2 mm de perda de inserção), moderada (entre 3 e 4 mm de perda de inserção) e severa (5 mm ou mais de perda de inserção) (Botero & Bedoya, 2010; Lindhe *et al.*, 2008).

1.8.2 Periodontite Agressiva

A periodontite agressiva considera-se de início precoce ou de instalação rápida pois compreende um conjunto de lesões caracterizadas por ocorrerem em indivíduos geralmente jovens (<35 anos) e saudáveis, com tendência genética à doença, e cujas manifestações clínicas são caracterizadas por perda de inserção e perda óssea rápidas que não correspondem com a quantidade de placa bacteriana acumulada (Botero & Bedoya, 2010). Na análise destes pacientes deve-se ter em conta além da idade, os achados clínicos e radiográficos, a história pessoal e familiar, e análises laboratoriais. Assim, as características principais da doença são: história médica não significativa, rápida perda de inserção periodontal e tendência familiar (Antonini *et al.*, 2013).

Podem encontrar-se outras características secundárias associadas, como altas quantidades de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ou *Porphyromonas gingivalis*, anomalias nos fagócitos, níveis elevados de citocinas inflamatórias (interleucina-1 β , prostaglandina-E2), resposta exacerbada dos macrófagos com alta produção de IL-1 β , e ainda a possibilidade da progressão da perda de inserção e perda óssea poderem cessar por si só (Antonini *et al.*, 2013; Botero & Bedoya, 2010).

Apesar dos mecanismos de desenvolvimento das lesões de periodontite agressiva serem desconhecidos, a lesão envolvida caracteriza-se por um infiltrado inflamatório de células no plasma do tecido conjuntivo, com neutrófilos que migram através do epitélio e formam uma camada entre os tecidos e o biofilme. Embora os perfis histopatológicos da periodontite crónica e da periodontite agressiva sejam idênticos, são consideradas duas doenças diferentes (Antonini *et al.*, 2013).

A periodontite agressiva pode ser classificada em periodontite agressiva localizada, que afeta incisivos e primeiros molares, e em periodontite agressiva

generalizada, que além de afetar incisivos e primeiros molares, afeta pelo menos mais três dentes permanentes (Botero & Bedoya, 2010).

A definição de periodontite agressiva necessita de evidência científica consistente. O termo agressiva significa que é uma periodontite mais destrutiva que a periodontite crônica, o que quer dizer que durante a análise clínica e em presença de uma suspeita de periodontite agressiva se deveria calcular a velocidade de destruição periodontal num tempo determinado e sem fazer tratamento periodontal. Contudo, uma análise cuidadosa da expressão clínica da doença, considerando todas as variáveis, tanto locais como as do sujeito, pode determinar se estamos perante uma periodontite agressiva, que vai avançar muito mais rapidamente que uma periodontite crônica se não for efetuado tratamento adequado (Botero & Bedoya, 2010).

1.9 Tratamento

O tratamento para a gengivite e a periodontite pretende restabelecer a saúde periodontal, evitar a progressão da doença, prevenir a recorrência da doença, e preservar a dentição de modo saudável, funcional e confortável. Este objetivo pode ser conseguido por vários métodos, cirúrgicos ou não, que dependem da finalidade do tratamento (Pihlstrom *et al.*, 2005).

Os procedimentos não-cirúrgicos têm como objectivo a descontaminação das bolsas periodontais e incluem profilaxia, destarização e alisamentos radiculares, antibióticos, uso adequado de antissépticos orais e educação para uma higiene oral adequada (Teeuw *et al.*, 2010). Os métodos cirúrgicos são bastante utilizados com a finalidade de reduzir ou eliminar lesões residuais periodontais, e incluem a cirurgia de redução de bolsas, cirurgia regenerativa e cirurgia plástica periodontal (Negrato & Tarzia, 2010).

Um regime de higiene oral escrupuloso é considerado a única maneira de prevenir a formação de novos depósitos de cálculo dentário e reinfeção dos tecidos subgengivais. O uso de antibióticos sistémicos ou locais como coadjuvantes aos alisamentos radiculares é, segundo alguns autores um pouco controverso na melhoria do estado periodontal (Jeffcoat, Jeffcoat, Gladowski, Bramson & Blum, 2014). Contudo, os antibióticos sistémicos apresentam cada vez mais indicações específicas no tratamento periodontal (Teeuw *et al.*, 2010).

Idealmente, as mulheres deviam iniciar a gravidez sem a presença de doença periodontal e deviam ser educadas de forma a manterem uma ótima higiene oral, no entanto, se houver algum indício de doença periodontal numa grávida, o tratamento deve ser iniciado o quanto antes, pois vários estudos indicam que o tratamento de doença periodontal nas grávidas diminui drasticamente as probabilidades de aborto, de baixo peso à nascença, mas principalmente de parto prematuro (Negrato & Tarzia, 2010).

O sucesso do tratamento periodontal depende muito da manutenção regular ou de terapia de suporte após o tratamento da doença, especialmente nos pacientes com controlo de placa inadequado em casa. As consultas posteriores ao tratamento periodontal devem ser planeadas de acordo com cada paciente e consistem essencialmente no tratamento mecânico das bolsas residuais, no reforço da motivação para uma higiene oral adequada e em esforços continuados para reduzir ou eliminar fatores de risco existentes. Nos pacientes com periodontite agressiva ou que tenham recorrência da doença, pode ser necessário utilizar antibióticos concomitantemente (Pihlstrom *et al.*, 2005).

1.10 Prevenção

Sendo a periodontite crónica e a gengivite causadas por bactérias presentes na placa bacteriana, esta deve ser cuidadosamente removida de todas as superfícies dentárias, caso contrário as toxinas produzidas pelos microrganismos poderão desencadear inflamação gengival (Antonini *et al.*, 2013; Negrato & Tarzia, 2010). Assim, a prevenção da doença periodontal é baseada no controlo dos fatores causais e de risco (Pihlstrom *et al.*, 2005).

A escovagem dos dentes e a utilização de fio dentário constituem os métodos mais utilizados para remover a placa bacteriana da superfície dentária, no entanto estes são métodos que requerem motivação, destreza, e que devem ser feitos diariamente. Muitas vezes são utilizados como coadjuvantes ao controlo da placa bacteriana, dentífricos ou colutórios contendo medicamentos antibacterianos (Pihlstrom *et al.*, 2005). A prevenção da doença periodontal deve ser reforçada pelos profissionais de saúde de maneira a que cada paciente saiba fazer uma correta escovagem dos dentes a três vezes ao dia, bem como utilizar regularmente o fio dentário. A prevenção desta doença inclui também uma limpeza profilática da região periodontal por parte do Médico Dentista, a cada 3 a 6 meses, com vista a remover toda a placa bacteriana e cálculo dentário que possa existir,

com especial cuidado nas zonas de maior dificuldade de acesso. Apesar de todos os procedimentos de limpeza dentária, o biofilme começa a desenvolver-se novamente ao redor dos dentes em 24h e pode causar gengivite em 10-21 dias (Negrato & Tarzia, 2010; Pihlstrom *et al.*, 2005).

Reduzir ou cessar o hábito tabágico é importante na prevenção da doença periodontal, pois este é um fator de risco major, bem como de cancro oral e de outras doenças sistémicas. A taxa de progressão da doença periodontal está aumentada nos fumadores, mas é possível que diminua para uma taxa semelhante a um não-fumador, se o indivíduo cessar o hábito (Pihlstrom *et al.*, 2005). Além do tabaco ser o fator de risco major para a periodontite, os fumadores sofrem ainda de uma diminuição da resposta ao tratamento periodontal, o que reforça ainda mais a importância de não fumar (Negrato & Tarzia, 2010).

A diabetes e a sua principal característica, a hiperglicemia, representam um fator de risco importante para a periodontite. Como tal, os diabéticos devem controlar cuidadosamente a glicemia de modo a prevenirem as possíveis complicações da diabetes, incluindo a periodontite, descrita como a sexta complicação associada à diabetes (Casanova *et al.*, 2014).

2. Diabetes Mellitus

2.1 Definição

A diabetes mellitus é uma doença crônica metabólica de etiologia multifatorial, que afeta principalmente o metabolismo da glicose, e secundariamente o metabolismo dos lipídios e proteínas (Aspriello *et al.*, 2010; Satish *et al.*, 2014). É a doença endócrina mais comum nos humanos. É caracterizada por glicosúria e hiperglicemia, causada por um defeito na secreção de insulina por parte das células β do pâncreas, a uma diminuição da sensibilidade à insulina, ou ainda a uma combinação destes dois fatores. É uma doença que reflete o desequilíbrio entre a utilização de glicose pelos tecidos e a liberação de glicose pelo fígado (Negrato & Tarzia, 2010; Ochoa *et al.*, 2012; Stanko & Holla, 2014; Yuen, Onicescu, Hill & Jenkins, 2010).

É uma doença caracterizada por uma maior dificuldade em lida com situações de infecção, dificuldade em cicatrização de feridas e elevada morbidade e mortalidade associadas à progressão da doença (Sakalauskiene *et al.*, 2014).

2.2 Tipos de Diabetes

A classificação atual da diabetes mellitus é baseada nos fatores fisiopatológicos de cada forma da doença. Os principais tipos de diabetes são a diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e a diabetes gestacional (Casanova *et al.*, 2014; Stanko & Holla, 2014).

2.2.1 Diabetes Mellitus Tipo 1

A diabetes mellitus tipo 1 é uma disfunção metabólica caracterizada por hiperglicemia, causada por doenças autoimunes e fatores genéticos (Aspriello *et al.*, 2010). Resulta de uma destruição autoimune ou idiopática das células β do pâncreas, levando tipicamente à deficiência permanente na secreção de insulina. Em alguns casos, a produção de insulina pode mesmo deixar de existir (Albert *et al.*, 2012; Busato, Bittencourt, Machado, Grégio & Azevedo-Alanis, 2010; Stanko & Holla, 2014).

Devido à deficiência na produção de insulina, os pacientes precisam de administrar insulina exógena, necessária no sustento do corpo humano. Por esta razão, estes pacientes são chamados de insulino dependentes (Stanko & Holla, 2014).

Este tipo de diabetes está, normalmente, presente em crianças e adolescentes (Stanko & Holla, 2014).

2.2.2 Diabetes Mellitus Tipo 2

A diabetes tipo 2 é uma condição heterogênea que resulta da interação entre fatores ambientais, como a obesidade ou um estilo de vida sedentário, e a suscetibilidade genética (Preshaw, 2008). Este tipo de diabetes é considerada a doença epidêmica do século XXI (Mauri-Obradors *et al.*, 2014).

A diabetes tipo 2 resulta em resistência à insulina no fígado e no músculo, o que altera a disponibilidade da insulina nas células alvo (Stanko & Holla, 2014). Nas fases iniciais, a secreção de insulina pelas células β do pâncreas pode ser normal, no entanto pode vir a diminuir ao longo do tempo, levando a uma deficiência de insulina, e também a um aumento da resistência à mesma (Longo *et al.*, 2013). Quando há resistência à insulina os tecidos alvo não respondem a esta hormona e não são despoletadas as respostas esperadas. Esta é uma característica da primeira fase da doença e existe frequentemente uma hiperinsulinemia correspondente (Casanova *et al.*, 2014; Tunes, Foss-Freitas & Nogueira-Filho, 2010).

Os pacientes com diabetes tipo 2 são chamados de diabéticos insulino-independentes. É um tipo de diabetes que muitas vezes tem ausência de sintomas, podendo passar despercebido por alguns anos (Stanko & Holla, 2014).

A diabetes tipo 2 e as condições relacionadas, como a obesidade, estão associadas a um determinado número de alterações fisiológicas, nutricionais e metabólicas, que incluem hiperglicemia, hiperlipidemia e aumento de adiposidade dos tecidos. Estas alterações levam a consequências como a desregulação do sistema imunitário que se manifesta por um estado inflamatório duradouro e pronunciado, e por uma limitação nas respostas imunes (Taylor *et al.*, 2013). As alterações sistêmicas nos níveis de citocinas são responsáveis pela patogênese na diabetes mellitus tipo 2, e são alterações que podem contribuir para a resistência à insulina e para a apoptose das células das ilhotas, levando a uma deficiência de insulina e à progressão do estado diabético. A obesidade contribui para a resistência à insulina através do aumento do número de ácidos gordos em circulação, provenientes dos adipócitos. Estes ácidos gordos inibem a absorção da glicose, a síntese de glicogénio e a glicólise (Tunes *et al.*, 2010).

2.2.3 Outros tipos de Diabetes

Além da diabetes tipo 1 e 2, existem ainda outras formas da doença, como a diabetes gestacional. Este tipo de diabetes ocorre em mulheres grávidas sem história prévia de diabetes e que desenvolvem hiperglicemia durante a gravidez (Casanova *et al.*, 2014; Stanko & Holla, 2014).

A diabetes gestacional geralmente inicia-se no terceiro trimestre de gravidez e é caracterizada por redução na produção de insulina e também aumento da resistência à insulina. É necessário um tratamento adequado e atempado para prevenir a morbidade perinatal. A maioria das grávidas retorna a uma glicemia normal após o parto, no entanto, um histórico de diabetes durante a gravidez aumenta exponencialmente a probabilidade de futuramente desenvolver diabetes tipo 2 (Casanova *et al.*, 2014; Stanko & Holla, 2014).

Podem ainda existir outros tipos específicos de diabetes, como síndrome da diabetes monogénica (ex: diabetes neonatal), doenças do pâncreas exócrino (ex: fibrose quística) ou diabetes induzida por drogas ou químicos (ex: tratamento da SIDA ou depois de um transplante de órgãos) (American Diabetes Association, 2015).

2.3 Epidemiologia

A diabetes é considerada a nona doença mais comum no mundo, tendo aumentado 67,2% em 20 anos (1990/2010) (Borgnakke *et al.*, 2013). É também a principal causa de anos vividos com incapacidade, estimando-se que cerca de 20,8 milhões de pessoas apresentam incapacidade como resultado da diabetes (Borgnakke *et al.*, 2013).

A diabetes tipo 1 constitui cerca de 5-10 % de todos os casos de diabetes, mas é responsável por mais de 90 % dos casos de diabetes em jovens com menos de 25 anos de idade, e 75% dos casos de diabetes em jovens com menos de 18 anos (Busato *et al.*, 2010; Skyler, 2014). Relacionando-se mais com o estilo de vida, a diabetes tipo 2, representa 90-95% de todos os casos de diabetes, e está mais presente em adultos, embora existam cada vez mais casos diagnosticados em jovens (Casanova *et al.*, 2014).

A prevalência da diabetes tipo 2 tem vindo a aumentar drasticamente em todo o mundo, aumento este que é praticamente paralelo ao aumento da prevalência da obesidade (Albert *et al.*, 2012). Atualmente, a diabetes tipo 2 é considerada uma epidemia global,

umentando mais rapidamente que a diabetes tipo 1 (Casanova *et al.*, 2014). A diabetes gestacional afeta cerca de 5% das grávidas (Taylor, 2001). Além destes tipos principais de diabetes, existem outros tipos específicos de diabetes que são devidos a outras causas, como a diabetes induzida por drogas ou químicos. Estes tipos de diabetes apresentam uma prevalência de cerca de 2-3% (ADA, 2015; Taylor, 2001)

A prevalência da diabetes é mais alta nos países desenvolvidos que nos países em desenvolvimento, e alguns estudos apontam que é mais prevalente no sexo feminino que no sexo masculino (Negrato, Tarzia, Jovanovic & Chinellato, 2013).

O aumento da prevalência desta doença traz implicações importantes, por exemplo, na prestação de serviços de saúde, na morbidade e na qualidade de vida. Atualmente, estima-se que 347 milhões de pessoas sofrem de diabetes em todo o mundo, número esse que está previsto aumentar para 439 milhões em 2030 (Borgnakke *et al.*, 2013).

2.4 Sinais e Sintomas

Os sintomas característicos da diabetes mellitus são a hiperglicemia, polidipsia e consequentemente poliúria, polifagia e cetoacidose (Deshpande *et al.*, 2010). Normalmente estes sintomas são ainda acompanhados de cansaço e perda de peso. A halitose com cheiro cetônico é um dos primeiros sinais indicadores de possível diabetes (Saini, Saini & Sugandha, 2011).

Os primeiros sintomas da diabetes tipo 2 podem ser vagos, não muito específicos, o que faz com que muitos pacientes fiquem largos anos sem serem diagnosticados. O diagnóstico, muitas vezes, é feito durante a pesquisa de outras patologias (Preshaw, 2008).

2.5 Diagnóstico

O diagnóstico da diabetes mellitus é baseado, além de testes específicos, numa série de sinais e sintomas, tanto sistêmicos como orais, incluindo gengivite, periodontite, infecções fúngicas recorrentes na cavidade oral e cicatrização de feridas alterada. Os testes de diagnóstico normalmente baseiam-se na determinação de glicose no sangue ou na urina, e mais raramente na saliva, suor ou lágrimas. Cada vez mais há interesse em desenvolver testes de diagnósticos não invasivos, como os testes pela saliva. Um estudo

feito por Satish *et al.* (2014) sugere que a saliva pode ser utilizada na determinação da concentração de glicose no sangue em pacientes com diabetes mellitus (Satish *et al.*, 2014).

Sabe-se que anticorpos, esteróides não conjugados, hormonas e alguns tipos de drogas podem, com precisão, ser medidos através da saliva (Sakalauskiene *et al.*, 2014).

A diabetes pode ser diagnosticada com base em critérios de hemoglobina glicosilada (HbA1c) ou em quantidades de glicose no sangue, quer pós-prandial quer em jejum. Estes valores são utilizados tanto para diagnóstico como para monitorizar a doença (ADA, 2015).

Independentemente do teste de diagnóstico utilizado, dos vários que existem, este deve ser sempre repetido uma segunda vez, num dia diferente, para confirmar o diagnóstico. Um dos testes possíveis mede a glicose no sangue em jejum. Tendo em conta este tipo de teste, um indivíduo é considerado não diabético se os valores do teste forem inferiores a 100 mg/dl, é considerado pré diabético se os valores se encontrarem entre 100 mg/dl e 125 mg/dl, e é considerado diabético se apresentar valores de 126 mg/dl ou superiores. O teste oral de tolerância à glicose também é utilizado, e é um teste de 2 horas que mede os valores de glicose no sangue antes e 2 horas depois do paciente beber uma bebida bastante doce. Este teste evidencia a eficácia do metabolismo da glicose. Em termos de valores, um paciente é considerado saudável se o resultado for menos de 140 mg/dl, pré diabéticos com valores entre os 140 mg/dl e os 199 mg/dl e é considerado um paciente diabético com valores de 200 mg/dl ou superiores. Pode ainda ser realizado um teste aleatório de glicose no sangue, que mede os valores de glicose no sangue a qualquer altura do dia, e é utilizado quando se tem sintomas severos de diabetes. Neste caso, considera-se diabetes com valores iguais ou superiores a 200 mg/dl. Por último, um dos testes utilizados baseia-se na HbA1c, que reflete os níveis médios de glicose no sangue nos últimos 120 dias. Neste teste consideram-se indivíduos normais, não diabéticos, os que apresentam níveis inferiores a 5,7%, indivíduos pré diabéticos os que apresentam valores entre os 5,7% e os 6,4%, e indivíduos diabéticos que apresentam valores de 6,5% ou superiores. (ADA, 2015).

Tendo em conta os valores de HbA1c, em termos de diagnóstico ou determinação do risco considera-se que: pacientes com esta medida entre 5,5 e 6% apresentam um risco

substancialmente alto de desenvolver diabetes, os pacientes com estes valores entre 6 e 6,5% têm uma probabilidade de 25% de desenvolverem diabetes em 5 anos. É considerado que os pacientes que apresentem a HbA1c em valores entre 5,7 e 6,4% são pacientes pré-diabéticos e devem ser informados que têm um risco muito alto de desenvolver a doença. Dentro deste último grupo, os indivíduos que apresentem os valores de teste superiores a 6% são considerados de risco máximo para o desenvolvimento de diabetes (ADA, 2015; Skyler, 2014).

Os odores orais têm sido bastante estudados em termos de possibilidades de diagnóstico. Durante a hiperglicemia, os diabéticos tipo 1 apresentam níveis altos de nitrato de metilo e ácidos gordos na corrente sanguínea, o que causa *stress* oxidativo e também um odor oral característico, que pode ser utilizado, embora indiretamente, para medir os níveis de glicose no sangue (Negrato & Tarzia, 2010).

É importante reforçar que podem existir dificuldades no diagnóstico em crianças, adolescentes e até mesmo adultos, pois o diagnóstico vai ficando mais óbvio com o avançar da idade (ADA, 2015).

2.6 Etiologia

A diabetes tipo 1 deve-se essencialmente à destruição autoimune das células β do pâncreas, no entanto, a sua etiologia precisa não está totalmente compreendida. Pode ser desencadeada por infecções virais, bem como por predisposição genética (Preshaw, 2008).

Na diabetes tipo 2, a obesidade é o fator etiológico principal. Este fator adquirido aumenta a resistência à insulina no fígado e no músculo, bem como a necessidade de produção da mesma pelas células β do pâncreas. Além da obesidade, podem ser considerados como fatores secundários, a exposição intrauterina à obesidade e hiperglicemia, a composição da dieta e os níveis de aptidão física (Albert *et al.*, 2012; Tunes *et al.*, 2010).

2.7 Fatores de Risco

Na diabetes tipo 1, a suscetibilidade genética atua como fator de risco principal. Em indivíduos suscetíveis, a diabetes pode ser desencadeada por fatores ambientais, como infecções virais, em vez de estar relacionada com o estilo de vida, como na diabetes tipo 2. Na diabetes tipo 2, além da parte genética da doença, os fatores de risco envolvem

o avanço da idade, uma dieta não equilibrada e a obesidade (Casanova *et al.*, 2014; Taylor, 2001).

2.8 Complicações

2.8.1 Sistêmicas

As principais complicações da diabetes estão associadas à hiperglicemia que caracteriza a doença, e afetam órgãos e tecidos ricos em vasos capilares, complicações essas que causam desenvolvimento de microangiopatia (Poplawska-Kita *et al.*, 2014). A morbidade e mortalidade, devidas aos principais tipos de diabetes (tipo 1 e 2) têm vindo a aumentar, principalmente devido às complicações que aparecem a longo prazo (Albert *et al.*, 2012; Casanova *et al.*, 2014).

As possíveis consequências da diabetes a longo prazo incluem danos, disfunção e/ou falência de alguns órgãos do corpo humano ricos em vasos capilares, como os rins, os olhos, os nervos, os vasos sanguíneos e o coração, que podem levar ao desenvolvimento progressivo de complicações crônicas específicas, que podem envolver: retinopatia com potencial cegueira, nefropatia com possível falha ou insuficiência renal, e /ou neuropatia com risco de úlceras no pé, amputações, articulações de Charcot e disfunção sexual, e ainda complicações agudas, como a cetoacidose diabética. São pacientes que apresentam ainda um risco aumentado de doença cardiovascular, vascular periférica e cerebrovascular (Casanova *et al.*, 2014; Negrato & Tarzia, 2010).

Muitos dos pacientes com diabetes tipo 1 não desenvolvem este tipo de complicações a longo prazo, principalmente se os níveis de glicose no sangue forem bem controlados e o tratamento for adequado (Casanova *et al.*, 2014).

2.8.2 Orais

A nível oral, os pacientes diabéticos apresentam epitélio gengival pleiomórfico atrófico, com um número de organitos celulares diminuído, membrana plasmática desorganizada, acumulação de gotículas lipídicas citoplasmáticas e espaços intercelulares aumentados. Estas características, juntamente com as complicações vasculares causadas pela hiperglicemia, levam a uma resposta imunitária deficiente (Silva *et al.*, 2008).

As complicações orais podem manifestar-se de diversas maneiras e incluem doença periodontal, que é a mais prevalente, disfunção das glândulas salivares, redução de fluxo salivar, alterações na composição da saliva, alterações de sabor, boca ardente, língua geográfica, estomatite, úlceras traumáticas, líquen plano, queilite angular, tendência aumentada para infecções orais fúngicas e bacterianas, alterações na cicatrização de tecidos e halitose (Al-Maskari, Al-Maskari & Al-Sudairy, 2011). A redução de fluxo salivar faz com que a função de limpeza desempenhada pela saliva na cavidade oral fique prejudicada, o que resulta numa acumulação de placa e detritos muito mais rápida, aumentando o risco de cárie dentária e outras complicações orais (Eldarrat, 2011; Negrato & Tarzia, 2010).

Os pacientes com diabetes, em particular os que têm um controlo deficiente da doença ou não têm de todo controlo, têm uma suscetibilidade aumentada a infecções crónicas, devido à diminuição do fluxo salivar, a inflamação dos tecidos orais, incluindo doenças periodontais, a cáries e candidíase oral, o que vai contribuir para uma degradação evidente da função oral (Yuen *et al.*, 2010). Estes pacientes, têm o triplo da probabilidade de desenvolver periodontite que um paciente não diabético, e, além disso, num diabético mal controlado ou não controlado a periodontite será mais severa e com uma taxa de progressão mais rápida que num paciente controlado ou não diabético (Busato *et al.*, 2010; Poplawska-Kita *et al.*, 2014).

A periodontite é considerada por muitos como a sexta complicação da diabetes, é a complicação oral com mais prevalência dos pacientes diabéticos, e afeta tanto os diabéticos tipo 1 como os diabéticos tipo 2 (Eldarrat, 2011; Poplawska-Kita *et al.*, 2014). A dificuldade do controlo glicémico causa diminuição na atividade dos leucócitos polimorfonucleados e danos no endotélio microvascular, podendo ambas as situações aumentar a suscetibilidade à doença periodontal (Albert *et al.*, 2012; Corbella, Francetti, Taschieri, Siena & Fabbro, 2013).

Localmente, as alterações orais podem ser controladas por uma melhor higiene oral, e, sistemicamente, por um bom controlo glicémico. Está ainda provado que uma minuciosa higiene oral pode facilitar um melhor controlo glicémico em pacientes mal controlados (Yuen *et al.*, 2010).

Dado o efeito negativo da diabetes na saúde oral, os pacientes diabéticos devem ser educados sobre a importância de terem uma meticulosa higiene oral, uma dieta adequada, de obterem cuidados dentários junto de um médico dentista, e ainda a importância de cessar o consumo de tabaco. Além dos pacientes, os médicos que acompanham este tipo de doentes devem ter em mente as possíveis complicações orais e promover a sensibilização dos seus pacientes em relação à saúde oral, pois é um campo que muitas vezes se encontra negligenciado (Negrato & Tarzia, 2010; Yuen *et al.*, 2010).

2.9 Tratamento

O controlo glicémico deve ser rotineiramente realizado através da medição da HbA1c no sangue. A HbA1c reflete os níveis séricos de glicose durante os 120 dias de vida dos eritrócitos, e é uma medida frequentemente utilizada na tomada de decisões em relação ao tratamento proposto (Casanova *et al.*, 2014; Engebretson & Kocher, 2013).

2.9.1 Insulina

A insulina endógena é usada pelo corpo humano para promover a transferência da glicose da corrente sanguínea para os tecidos alvo, como os músculos, onde a glicose é utilizada como fonte de energia (Mealey, 2006). Num paciente com diabetes tipo 1, onde não há produção de insulina, ou esta está muito reduzida, a glicose permanece no sangue, havendo hiperglicemia. Portanto, o tratamento de um paciente com este tipo de diabetes, além de uma dieta e peso controlados e prática de exercício físico, envolve também injeções de insulina exógena (Meenawat *et al.*, 2013; Preshaw, 2008).

2.9.2 Antidiabéticos Oraís

Os agentes farmacológicos, como a metformina e as tiazolidinedionas têm sido administrados para diminuir a incidência da diabetes. A metformina é a que tem evidências mais fortes em termos de segurança a longo prazo como fármaco para a prevenção da diabetes (ADA, 2015). Os outros fármacos necessitam ainda de mais estudos e precauções, devido ao elevado custo, efeitos adversos e falta de efeito persistente. A metformina, conjugada com um estilo de vida saudável pode conduzir a uma redução de 50% no risco de diabetes. É um fármaco que pode ser indicado a indivíduos de alto risco, por exemplo, pacientes que sofreram de diabetes gestacional, que são obesos, ou aqueles que tem hiperglicemia severa ou progressiva (ADA, 2015).

Em pacientes já diagnosticados com diabetes tipo 2, a terapêutica inicial deve passar por mudanças no estilo de vida, introduzindo um estilo de vida mais saudável em termos de alimentação direcionada à perda de peso e prática de exercício físico, não descurando acompanhamento psicológico. Quando este tipo de terapia não funciona por si só para manter ou alcançar os níveis glicêmicos desejados, deve ser introduzida a metformina (ADA, 2015).

Têm surgido imensos estudos que comparam a eficácia da metformina com a eficácia de terapia combinada., isto é, metformina e outro antidiabético oral. No geral, cada nova classe de agentes não-insulina adicionada à terapia inicial baixa os valores de HbA1c em cerca de 0,9-1,1%. Se as metas de controle glicêmico não forem atingidas depois de 3 meses, introduz-se uma combinação terapêutica de metformina e uma das seguintes opções: sulfonilureia, tiazolidinediona, inibidores de Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4), inibidores das proteínas transportadoras de Sódio-Glicose-2 (SGLT-2), agonistas dos recetores de GLP-1, ou insulina basal. A escolha da terapêutica combinada tem em conta as preferências e variáveis do doente, como outras doenças presentes, os objetivos glicêmicos e as características dos medicamentos. Em pacientes que tomam sulfonilureia e que desenvolvem hipoglicemia pós-prandial tardia ou que têm horários alimentares desregulados podem ser utilizados secretagogos de ação rápida (ADA, 2015).

Quando os níveis de HbA1c são de 9% ou mais deve iniciar-se logo terapia dupla combinada. A insulina deve ser considerada como parte de qualquer combinação quando a hiperglicemia é severa, especialmente se existirem sintomas e se existirem evidências de processos catabólicos, como perda de peso ou cetose. Dado o caráter progressivo da diabetes mellitus tipo 2, a insulina acaba por ser, eventualmente, parte do tratamento indicado para estes pacientes (ADA, 2015).

Em adultos obesos que padecem de diabetes mellitus tipo 2, pode ainda ser considerada a realização de cirurgia bariátrica, especialmente se, com apenas mudanças no estilo de vida e terapia farmacológica, for difícil controlar a doença e/ou as complicações associadas a ela. Estes pacientes devem ter acompanhamento para o resto da vida, em termos farmacológicos e em termos de conselhos em relação ao estilo de vida (ADA, 2015).

2.10 Prevenção

A pesquisa em relação à prevenção da diabetes mellitus tipo 1 tem-se focado na modulação imunológica, o que ainda não se mostrou muito viável (Albert *et al.*, 2012).

As pessoas com pré-diabetes muitas vezes têm outros fatores de risco associados, tais como a obesidade, hipertensão, dislipidemia, tendo também um risco aumentado de ocorrências ligadas ao sistema cardiovascular. Apesar dos objetivos de tratamento serem os mesmos nestes pacientes e em pacientes não diabéticos, um aumento da vigilância é necessário para identificar e tratar esses e outros fatores de risco para a diabetes, como o tabaco por exemplo (ADA, 2015).

Na diabetes mellitus tipo 2 a prevenção recai essencialmente sobre uma modificação do estilo de vida, introduzindo um estilo mais saudável, que requer perda de peso e prática regular de exercício físico, pois está claramente verificada a relação entre a diabetes tipo 2 e a obesidade (Albert *et al.*, 2012).

Tendo em conta a complexidade da diabetes, conclui-se que a prevenção da doença requer uma abordagem científica multidisciplinar, pois é uma doença que afeta múltiplos sistemas, e portanto deve ser acompanhada pelos diferentes especialistas, incluindo médicos dentistas (Albert *et al.*, 2012).

Dada a estreita ligação entre o controlo glicémico e as complicações da diabetes, é de extrema importância um bom controlo da glicose no sangue. Numa pessoa não diabética a HbA1c é normalmente cerca de 5,5%. Em pacientes diabéticos, os níveis de HbA1c até 7% indicam um bom controlo glicémico, enquanto níveis de 8% ou mais de HbA1c indicam um mau controlo glicémico. Está demonstrado que a redução dos níveis de HbA1c em apenas 1% resulta na redução significativa do risco de complicações da diabetes, sendo que quanto maior for a redução em termos de percentagem, melhor será o prognóstico (The Journal of The American Dental Association, 2010). Por estes motivos é bastante importante um trabalho motivador junto dos pacientes com vista à otimização do controlo glicémico (Casanova *et al.*, 2014).

Como a periodontite é a principal complicação oral de um paciente diabético, deve ser efetuado um rigoroso controlo glicémico de modo a prevenir a doença periodontal, ou

a melhorar o prognóstico no caso de doença periodontal existente (Ide, Hoshuyama, Wilson, Takahashi & Higashi, 2011; Lamster, Cheng, Burkett & Lalla, 2014).

Atualmente está bem estabelecida uma relação bidirecional entre a periodontite e a diabetes mellitus, que será desenvolvida nos próximos capítulos.

3. Impacto da Diabetes na Doença Periodontal

A doença periodontal é a complicação oral mais frequente da diabetes mellitus, e é considerada como a sexta complicação da diabetes (Chapple & Genco, 2013; Stanko & Holla, 2014). A relação entre a diabetes mellitus e a periodontite já é estudada há mais de 70 anos, e está bem estabelecido que a diabetes afeta nefastamente a doença periodontal, no entanto têm sido encontrados diversos dados conflituosos. Numerosos estudos em várias populações têm demonstrado que os indivíduos com diabetes apresentam maior prevalência de periodontite que os não diabéticos (Poplawska-Kita *et al.*, 2014; Stanko & Holla, 2014). Apesar da diabetes mellitus aumentar consideravelmente o risco para a periodontite, normalmente não há nenhuma característica clínica em particular presente em pacientes diabéticos com periodontite que não exista nos doentes periodontais que não apresentam diabetes (Casanova *et al.*, 2014).

A relação entre as duas patologias baseia-se sobretudo nos produtos finais de glicosilação avançada, que vêm a sua produção aumentada quando o organismo é exposto a hiperglicemia prolongada. Estes produtos glicosilados promovem o aumento da permeabilidade endotelial e aumento da atividade das células musculares. Têm também a capacidade de alterar a estrutura da membrana do colagénio, o que leva a uma diminuição da difusão de oxigénio e da oxigenação dos tecidos, e também à alteração dos mediadores de imunidade, o que causa um resposta inflamatória alterada que resulta numa deficiente recuperação dos tecidos. Estes produtos glicosilados promovem a libertação de citocinas pró-inflamatórias que modulam a resposta do hospedeiro e o tornam mais suscetível à infeção periodontal (Marchetti *et al.*, 2012). Simultaneamente, a infeção periodontal leva a um estado de resistência à insulina que contribui ainda mais para a hiperglicemia e para a formação dos produtos finais de glicosilação avançada, aumentando a destruição e degradação do tecido conjuntivo (Kuo, Polson & Kang, 2008; Steffens *et al.*, 2010).

3.1 Diabetes como fator de risco para a doença periodontal

O controlo metabólico não é importante apenas para a patogénese e progressão das complicações macro e microvasculares da diabetes mellitus, é importante também para controlar a alta suscetibilidade que estes pacientes apresentam para doenças infecciosas, como a periodontite (Tunes *et al.*, 2010). Os pacientes com diabetes apresentam um risco cerca de três vezes maior de desenvolverem doença periodontal que

os indivíduos não-diabéticos, pois a hiperglicemia verificada na diabetes é considerada o fator de risco mais importante para a periodontite, principalmente na forma severa. Apesar do risco de perda óssea ser bastante significativo em pacientes diabéticos, este risco refere-se principalmente a pacientes diabéticos cujo controlo glicémico é considerado deficiente. Em casos nos quais os pacientes apresentam um bom controlo glicémico, o risco de perda óssea é considerado insignificante, ambos os casos comparados com pacientes não diabéticos (Poplawska-Kita *et al.*, 2014; Preshaw, 2008). Assim, está estudado e demonstrado que, em pacientes diabéticos bem controlados, com a hemoglobina glicosilada (HbA1c) em cerca de 7% (53mmol/mol) ou menos, há pouco efeito da diabetes relativamente ao risco de doença periodontal (Casanova *et al.*, 2014; Tozzi *et al.*, 2014).

A maioria dos estudos destinados a esta relação têm-se focado na diabetes mellitus tipo 2 como fator de risco, provavelmente porque estas duas doenças tendem a desenvolver-se mais em pacientes adultos, entre os 40 e 50 anos. A doença periodontal tem-se mostrado significativamente mais severa em pacientes que sofrem de diabetes mellitus tipo 2, tendo em conta parâmetros clínicos como a profundidade de sondagem, a hemorragia à sondagem, o nível de inserção periodontal, a recessão gengival e a perda de dentes. Este facto pode dever-se essencialmente à idade e ao excesso de peso verificado neste tipo de pacientes (Pranckeviciene, Siudikiene, Ostraukas & Machiulskiene, 2013). No entanto, os pacientes que padecem de diabetes tipo 1 não devem ser postos de lado, mas devem sim ser considerados como pacientes de risco para a periodontite (Preshaw *et al.*, 2012).

Segundo um estudo feito por Lamster *et al.* (2008), as crianças e adolescentes com diabetes demonstram evidências de destruição periodontal, bem como um risco cerca de três vezes superior comparado com o grupo controlo. Quando, dentro deste grupo, são analisados por idades, os pacientes mais novos apresentam um risco muito maior de destruição periodontal que os indivíduos mais velhos. Examinando a relação dos parâmetros relacionados com a diabetes como risco para a destruição periodontal, nestes pacientes com diabetes, conclui-se que os níveis de HbA1c estão diretamente associados à periodontite, ao contrário da duração da diabetes e do IMC. Neste estudo, Lamster conclui ainda que, em pacientes jovens diabéticos, a erupção dentária ocorre mais cedo que em indivíduos da mesma idade não-diabéticos. Neste tipo de pacientes jovens com diabetes tipo 1, a doença periodontal tem tendência a começar especialmente cedo,

tornando-se bastante proeminente quando as crianças se tornam adolescentes (Albert *et al.*, 2012; Lamster *et al.*, citado em Negrato *et al.*, 2013).

Os estudos relacionados com a diabetes tipo 1 têm mostrado que o aumento da severidade da doença periodontal nestes pacientes, aumenta consoante a idade, ou não fosse também a idade um fator de risco para a periodontite. Um dos estudos dirigidos a este tipo de pacientes, com idades entre os 19 e os 25 anos mostrou que não existiam diferenças entre os pacientes diabéticos e os não diabéticos em termos de higiene oral, no entanto, mostrou também que os pacientes diabéticos mostravam prevalências mais altas de inflamação e recessão gengival, o que sugere uma resposta inflamatória à placa bacteriana alterada nos diabéticos (Ohlrich, Cullinan & Leichter, 2010). Outro dos estudos feitos mostrou que 10% dos diabéticos insulino-dependentes entre os 13 e os 18 anos padeciam de periodontite, contrastando com os 1,7% dos não diabéticos. Além disso, os pacientes insulino-dependentes com idades entre os 40 e os 49 anos mostravam os tipos mais extensos e severos de periodontite (Deshpande *et al.*, 2010).

Uma análise feita em grande escala mostrou que os pacientes com diabetes tipo 1 manifestavam doenças periodontais em estados avançados, com maior severidade e prevalência de inflamação gengival e destruição periodontal quanto mais alto fosse o índice glicémico. A perda de ligamento periodontal e de osso alveolar tem-se mostrado significativamente mais alta em diabéticos tipo 1 com um fraco controlo glicémico, em comparação com os pacientes diabéticos controlados ou com pacientes não diabéticos. O mesmo estudo mostrou que em relação aos diabéticos tipo 2 com fraco controlo glicémico, foi feito um estudo longitudinal que mostrou que estes pacientes apresentam um risco onze vezes maior de perda óssea alveolar e quinze vezes maior de perda de dentes que os pacientes não diabéticos (Deshpande *et al.*, 2010).

A diabetes além de aumentar o risco para a doença periodontal, aumenta também a prevalência da periodontite, a extensão da periodontite, e a severidade da doença. Tem sido relatado, nos últimos anos, que os pacientes com diabetes por vezes apresentam abscessos periodontais recorrentes o que, embora aconteça, não é típico (Casanova *et al.*, 2014).

Até agora, parece não existir qualquer evidência de que o controlo metabólico da diabetes melhore o estado periodontal por si só, sem qualquer tratamento direcionado à

periodontite (Deshpande *et al.*, 2010). É importante salientar que a profundidade das bolsas e o nível de inserção periodontal são parâmetros ligados à perda óssea, perda essa que é irreversível. Assim, não é possível que apenas o controle glicêmico tenha um efeito positivo sobre estes parâmetros clínicos. Embora o controle glicêmico tenha um impacto positivo na redução da atividade e progressão da periodontite, a higiene oral e o tratamento periodontal adequado são requisitos necessários para haver melhorias nos parâmetros clínicos referidos (Chee, Park & Bartold, 2013).

3.2 Efeito sobre a resposta do hospedeiro

As complicações diabéticas e a progressão da doença periodontal em pacientes diabéticos podem partilhar uma patogênese comum. No entanto, tem sido relatado que a colonização bacteriana subgengival é semelhante entre pacientes diabéticos e não diabéticos, sugerindo que a resposta do hospedeiro é o fator responsável pela progressão da doença periodontal. Todavia, são necessários mais estudos neste campo (JDI, 2014). As bactérias anaeróbias Gram negativas, que formam um complexo conhecido como complexo vermelho, produzem uma grande quantidade de fatores de virulência capazes de invadir e colonizar o ambiente subgengival, conseguindo invadir e destruir o tecido periodontal, e perturbar o sistema de defesa do hospedeiro, promovendo uma resposta imunodestrutiva (Sakalauskiene *et al.*, 2014).

A diabetes, sendo uma doença inflamatória, resulta em alterações na função das células do sistema imunitário, incluindo neutrófilos, monócitos e macrófagos. Os neutrófilos polimorfonucleares têm sido descritos como a primeira linha de defesa contra os agentes patogênicos periodontais, mas nos diabéticos têm sido observados defeitos na sua função. Um estudo feito por Bissada *et al.* (1982), mostrou que os neutrófilos, em diabéticos tipo 1 com periodontite severa, apresentam quimiotaxia reduzida, quando comparados a diabéticos tipo 1 com periodontite moderada ou não diabéticos com periodontite severa. Observou-se ainda uma atividade fagocitária menor em pacientes diabéticos com periodontite localizada que em pacientes não diabéticos com os mesmos parâmetros periodontais (Bissada *et al.*, citado em Ohlrich *et al.*, 2010). A atividade debilitada dos neutrófilos polimorfonucleares pode dever-se às alterações metabólicas que acontecem na diabetes. Relativamente aos pacientes diabéticos com periodontite severa, estes tem mostrado alterações negativas na apoptose dos leucócitos polimorfonucleares, o que leva a uma retenção exagerada desta substância nos tecidos

periodontais, levando a cada vez mais destruição periodontal (Preshaw *et al.*, 2012; Tunes *et al.*, 2010). Como resultado da diabetes, ocorre um prejuízo na aderência dos neutrófilos, na quimiotaxia e na fagocitose, o que pode facilitar a persistência de bactérias nas bolsas periodontais e aumentar a destruição periodontal. A hipofunção dos neutrófilos pode resultar em aumento da produção de mediadores pró-inflamatórios e citocinas, o que vai levar a um aumento de citocinas também no fluido crevicular. O nível de citocinas no fluido crevicular tem sido relacionado com o controle glicêmico em pacientes diabéticos (Mealey & Ocampo, 2000).

Está demonstrado que os monócitos e macrófagos do sangue de indivíduos diabéticos apresentam uma resposta exagerada a antígenos da *Porphyromonas gingivalis*, aumentando consideravelmente a produção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios, como o TNF- α (Pranckeviciene *et al.*, 2013; Stanko & Holla, 2014).

Uma das primeiras alterações do periodonto quando há periodontite é a migração apical do epitélio juncional. Esta alteração na estrutura é acompanhada por migração de neutrófilos, provenientes do tecido conjuntivo gengival e do fluido crevicular, para o epitélio. Um estudo piloto, realizado por Um *et al.* (2010), revela que ocorre uma diminuição da migração dos neutrófilos para o epitélio juncional e oral em pacientes diabéticos, o que representa uma quebra na primeira linha de defesa do periodonto (Um *et al.*, 2010). As alterações na defesa do hospedeiro e os níveis aumentados de mediadores pró-inflamatórios na diabetes resultam em inflamação periodontal aumentada e contribuem para a dificuldade no controle metabólico da diabetes, o que, em parte, explica a relação recíproca entre a diabetes e a periodontite (Stanko & Holla, 2014).

3.3 Efeito sobre a destruição periodontal

Os mecanismos que ligam a diabetes à periodontite ainda não estão completamente esclarecidos, no entanto, sabe-se que envolvem aspectos como inflamação, função imunitária, atividade dos neutrófilos e citocinas biológicas. A secreção inadequada de citocinas, seja qualitativa ou quantitativamente, é uma manifestação de sistema imune desregulado, e pode causar destruição periodontal. Ambos os tipos de diabetes, tipo 1 e tipo 2, estão associados a níveis elevados de marcadores sistêmicos de inflamação (Casanova *et al.*, 2014; Monea, Mezei & Monea, 2012; Preshaw, 2008; Preshaw *et al.*, 2012; Stanko & Holla, 2014; Wu, Xiao & Graves, 2015).

No geral, os mecanismos que explicam as complicações macrovasculares e microvasculares servem também para explicar o modo como a periodontite afeta a diabetes. Mais concretamente, em relação ao mecanismo propriamente dito que suporta esta relação, a hiperglicemia crônica leva a um aumento da produção de produtos finais da glicosilação avançada. Estes produtos são fisiologicamente produzidos pelo organismo, no entanto encontram-se significativamente aumentados em situações de maior *stress* oxidativo ou em condições de hiperglicemia (Casanova *et al.*, 2014). Assim, a acumulação de produtos finais da glicosilação avançada e os efeitos nas interações célula-matriz e matriz-matriz faz com que haja aumento de *stress* oxidativo nos tecidos, função endotelial alterada e aumento da atividade das metaloproteinases (Stanko & Holla, 2014). Na diabetes, a atividade aumentada das colagenases em conjunto com a diminuição na síntese de colagénio leva a um efeito negativo no metabolismo do colagénio, que resulta em destruição aumentada do tecido periodontal, bem como em cicatrização comprometida (Al-Maskari *et al.*, 2011, Saini *et al.*, 2011). Os níveis de produtos finais da glicosilação avançada estão, segundo a literatura, associados à severidade da periodontite em adultos diabéticos (Tunes *et al.*, 2010). Assim sendo, o *stress* oxidativo e as interações entre os produtos finais de glicosilação avançada e os seus recetores nos tecidos periodontais têm um papel participativo relativamente ao aumento da inflamação periodontal. A confirmação da atividade dos produtos finais de glicosilação avançada contra os tecidos periodontais é dada exatamente pela presença de um elevado número de recetores destes produtos no periodonto (Marchetti *et al.*, 2012; Pradhan, Nabzdyk, Andersen, LoGerfo & Veves, 2009).

Os produtos finais da glicosilação avançada aumentam a atividade das colagenases, aumentando a destruição das fibras de colagénio presentes no periodonto. A inflamação nos tecidos periodontais leva ao aumento de mediadores inflamatórios como a IL-1 β e o TNF- α , mediadores esses que migram para a área inflamatória e se infiltram nos tecidos periodontais. Ao infiltrarem-se nos tecidos periodontais, progridem até ao osso e aumentam a reabsorção óssea e a destruição tecidular, característica da periodontite (Preshaw, 2008; Steffens *et al.*, 2010). Como a principal resposta inflamatória induzida pelo biofilme subgingival se estende tanto lateral como apicalmente, os mediadores inflamatórios que são recrutados para a área inflamatória ocupam um volume considerável dos tecidos moles. Como o infiltrado inflamatório se vai estendendo para o osso alveolar, a reabsorção óssea osteoclástica é reforçada, causando reabsorção do osso

e aumento da área de inflamação. Assim, a produção excessiva de interleucina-1 β e de TNF- α representam um fator importante na progressão da doença periodontal (Preshaw, 2008).

Em condições fisiológicas normais, o processo de remodelação óssea pelos osteoclastos e osteoblastos encontra-se equilibrado, mas, em situações patológicas, como a diabetes, este equilíbrio encontra-se afetado. A diabetes afeta o metabolismo dos osteoblastos e dos osteoclastos do periodonto de diversas maneiras, quer seja por aumentar os níveis de produtos finais da glicosilação avançada e o *stress* oxidativo, quer seja por aumentar a expressão dos mediadores inflamatórios. Como a diabetes aumenta a formação de osteoclastos e aumenta também a apoptose dos osteoblastos, a taxa de destruição óssea é mais elevada que a reposição, o que leva a reabsorção óssea (Wu *et al.*, 2015). Alguns estudos têm reportado uma presença elevada de osteoclastos e também aumento da sua atividade nos pacientes diabéticos, o que pode levar a uma maior reabsorção óssea (Brem & Tomic-Canic, 2007; Mealey & Ocampo, 2000).

Assim, e apesar do mecanismo exato de ação entre a diabetes e a periodontite ainda não estar totalmente compreendido, sabe-se que a diabetes, os maus hábitos de saúde oral, a hereditariedade, a idade avançada, o tabaco e a diminuição de imunidade do hospedeiro têm um papel principal como fatores de risco para a periodontite. A combinação destes fatores pode contribuir para vários mecanismos subjacentes à associação entre a periodontite e a diabetes, incluindo alterações dos níveis de glicose, alterações da resposta do hospedeiro e alterações no metabolismo do tecido periodontal (Deshpande *et al.*, 2010).

3.4 Efeito sobre a cicatrização dos tecidos

A diabetes é uma consequência patológica de várias alterações fisiológicas que pode ter um impacto negativo na integridade e cicatrização dos tecidos. De facto, a maior dificuldade de cicatrização dos tecidos em pacientes diabéticos é uma das complicações mais comuns da doença (Taylor *et al.*, 2013). O colagénio é a proteína principal da estrutura periodontal, no entanto a sua produção e maturação são processos bastante afetados na diabetes, prejudicando os tecidos periodontais e a cicatrização dos mesmos (Gurav & Jadhav, 2011; Stanko & Holla, 2014). Num estudo feito por Willershausen-Zonnchen *et al.* (1991), foi demonstrado que existe uma diminuição no colagénio e na

síntese de glicosaminoglicanos como resultado dos níveis elevados de glicose. As alterações nestes componentes, que são os principais da matriz extracelular, reduzem a capacidade que o tecido conjuntivo tem de se remodelar e afetam a progressão da doença periodontal (Willershausen-Zonnchen *et al.*, citado em Ohlrich *et al.*, 2010).

Como já foi exposto no ponto 3.3, a hiperglicemia existente na diabetes tem o potencial de provocar alterações no colagénio via produtos finais da glicosilação avançada que provoca alterações na estrutura do colagénio ou na sua síntese, alterando o curso ou a ocorrência das doenças periodontais (Brem & Tomic-Canic, 2007). Embora estes acontecimentos pareçam não ter efeito no tecido conjuntivo, têm efeito sobre a vascularização do periodonto com sinais de microangiopatia, que são característicos da diabetes (Pradhan *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2008). Vários estudos têm documentado que existe um espessamento da membrana basal dos vasos capilares gengivais, sendo que um dos estudos, realizado por Frantzis *et al.* (1971), mostrou que o espessamento da membrana basal era quatro vezes superior nos pacientes diabéticos com periodontite do que nos pacientes não diabéticos, quer com periodontite quer sem periodontite (Frantzis *et al.*, citado em Ohlrich *et al.*, 2010).

Os produtos finais da glicosilação avançada além de aumentarem a lesão dos tecidos periodontais, têm efeitos prejudiciais no metabolismo ósseo, levando a dificuldades na reparação e formação de osso. Uma vez formados, os produtos finais de glicosilação avançada permanecem ligados às proteínas durante o seu tempo de vida, portanto, mesmo que a hiperglicemia seja corrigida, a presença destes produtos nos tecidos afetados, nomeadamente no periodonto, não volta ao normal, levando a alterações nos componentes da matriz extracelular (Gurav & Jahdavi, 2011; Preshaw *et al.*, 2012).

A desregulação da função de algumas células está bem envolvida nas feridas diabéticas, como a imunidade deficiente das células-T, defeitos na quimiotaxia, fagocitose e capacidade bactericida dos leucócitos e disfunções nos fibroblastos e nas células da pele. Esta desregulação impede uma correta eliminação bacteriana dos tecidos e leva a atrasos ou defeitos da cicatrização nos pacientes diabéticos (Guo & DiPietro, 2010). O estado inflamatório que se observa na diabetes é essencial para o desenvolvimento das complicações, e está definido que a hiperglicemia pode levar à ativação de vias que aumentam a inflamação, o *stress* oxidativo e a apoptose (Monea *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2015). Têm sido encontradas alterações significativas nos tecidos

gingivais dos pacientes diabéticos, particularmente o espessamento e edema das paredes dos vasos e a proliferação de células endoteliais, o que muitas vezes causa obliteração do seu lúmen (Casanova *et al.*, 2014; Preshaw, 2008; Preshaw *et al.*, 2012; Stanko & Holla, 2014).

As metaloproteinases da matriz são componentes importantes na homeostase dos tecidos, bem como na cicatrização das feridas, e são produzidas pelas células do periodonto. A produção exagerada destas metaloproteinases, como as colagenases, que acontece na diabetes, resulta em alterações no colagénio e na cicatrização dos tecidos (Ohlrich *et al.*, 2010). As alterações no metabolismo do tecido conjuntivo que se observam na diabetes e que levam a uma produção aumentada de colagenases e microangiopatia são fatores importantes na periodontite. Este tipo de alterações não só afeta a saúde dos tecidos periodontais, como também inibem a cicatrização dos tecidos, levando a que o periodonto se torne mais suscetível aos agentes patogénicos periodontais, o que pode resultar no aumento da severidade e extensão da doença, bem como ajuda na sua progressão (Brem & Tomic-Canic, 2007; Mealey & Ocampo, 2000)

3.5 Efeito sobre a Microbiota

Ao longo dos anos, realizaram-se vários estudos com a finalidade de comparar a composição da placa bacteriana de indivíduos diabéticos e não diabéticos. Apesar do maior número de agentes patogénicos periodontais ter sido encontrado em pacientes diabéticos, as diferenças entre estes e os pacientes não diabéticos não estão claras (Mealey & Ocampo, 2000).

Thorstensson *et al.* (1993), observaram um número de *Porphyromonas gingivalis* significativamente mais alto em pacientes diabéticos, no entanto não observaram diferenças significativas quanto aos *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, e *Prevotella intermédia* (Thorstensson *et al.*, citado em Ohlrich *et al.*, 2010). Alguns estudos revelam que nos pacientes com diabetes se verifica uma maior facilidade em relação ao crescimento de algumas espécies bacterianas, principalmente no ambiente subgingival, o que pode levar a uma suscetibilidade aumentada para doença periodontal e/ou progressão mais rápida da doença (Poplawska-Kita *et al.*, 2014; Taylor *et al.*, 2013).

O ambiente subgingival é determinado por duas partes, ou seja, pela composição do fluido crevicular e pela microbiota subgingival normal. O fluido crevicular contém todos os produtos de um exsudado inflamatório e o seu fluxo aumenta rapidamente quando existe inflamação. Este tem ainda o potencial de alterar o ambiente subgingival bem como a natureza da microbiota lá instalada. Durante a patogênese da doença periodontal, incluindo gengivite e periodontite, há uma mudança no ambiente subgingival. Normalmente, existe um fluxo mínimo de fluido crevicular, onde predominam os cocos e bacilos anaeróbios facultativos gram positivos, mas durante a patogênese há um aumento do fornecimento de nutrientes ao fluido crevicular e um sulco mais profundo, onde predominam as espécies anaeróbias estritas que incluem *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*, e espécies patogénicas do biofilme (Ohlrich *et al.*, 2010). Os níveis de glicose no fluido crevicular têm-se mostrado mais elevados nos pacientes diabéticos do que nos pacientes não diabéticos, o que pode alterar a nutrição dos microrganismos subgingivais e, posteriormente, modificar as proporções de algumas espécies do biofilme. Além disso, a resposta imunitária a agentes patogénicos periodontais pode ser alterada ou mesmo impedida em pacientes diabéticos, o que pode favorecer o crescimento de certas espécies (Ohlrich *et al.*, 2010).

Quase todas as evidências científicas sobre a relação entre a diabetes e a periodontite suportam a ideia de que a diabetes e a hiperglicemia persistente conduzem a que o hospedeiro apresente uma resposta imuno-inflamatória exagerada aos agentes patogénicos, resultando numa maior e mais severa destruição periodontal. Algumas estirpes bacterianas são capazes de produzir enzimas ou leucotoxinas proteolíticas que facilitam a invasão dos tecidos periodontais do hospedeiro. *Porphyromonas gingivalis* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans* produzem proteases e subprodutos metabólicos capazes de degradar tecido circundante, e também tem sido sugerido que os lipopolissacáridos bacterianos podem induzir reabsorção óssea (Deshpande *et al.*, 2010). As metaloproteinases da matriz, como as colagenases, gelatinases e elastases desempenham um papel essencial na degradação do colagénio do tecido ósseo e do tecido conjuntivo. Além disto, as toxinas bacterianas, as endotoxinas e os produtos das membranas celulares desencadeiam uma cascata inflamatória, ativando a síntese de alguns mediadores inflamatórios, como a IL-1 β e o TNF- α . Além disso, a diabetes mellitus permite um prolongamento da resposta inflamatória à presença *Porphyromonas*.

gingivalis, levando a uma produção ainda maior de TNF- α (Marchetti *et al.*, 2012; Pradhan *et al.*, 2009).

Apesar destes estudos, existem vários outros estudos que não encontram tal associação. Recentemente, Hintao *et al.* (2007), realizaram um estudo que comparava a microbiota periodontal entre diabéticos e não diabéticos, onde foi utilizada técnica de hibridização ADN-ADN. Neste estudo foram testadas 17 espécies, no entanto, apenas 5 foram encontradas em níveis elevados na placa supragengival em indivíduos diabéticos, quando comparados com indivíduos não diabéticos. Apesar destes dados, na placa subgengival não foram encontradas diferenças significativas. A placa subgengival parece também ser semelhante em pacientes diabéticos e não diabéticos quando estes apresentam um *status* periodontal comparável. Ebersole (2008), sob os mesmos critérios, mostrou aumentos significativos de *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter* spp., e *A. Actinomycetemcomitans* na placa subgengival de indivíduos diabéticos, comparando com não diabéticos (Ebersole & Hintao *et al.*, citados em Ohlrich *et al.*, 2010).

Existem apenas algumas diferenças, embora não significativas, na microbiota subgengival entre pacientes diabéticos e não diabéticos. Isto sugere que as alterações imuno-inflamatórias do hospedeiro em relação a potenciais patógenos representam um papel essencial no desenvolvimento da doença periodontal (Mealey & Ocampo, 2000).

De facto, de acordo com a literatura disponível, não há evidências científicas sólidas de que a diabetes tenha um impacto significativo na microbiota oral. Os dados existentes são bastante conflituosos no que toca a este assunto, alguns têm demonstrado que os pacientes com diabetes mellitus podem ter níveis mais elevados da microbiota periodontal, outros que estes pacientes apresentam uma prevalência mais baixa de agentes patogénicos periodontais, e ainda existem os que demonstram que não há diferenças entre a microbiota dos diabéticos e dos não diabéticos. No entanto há uma grande limitação nos estudos que foram feitos, que reside no facto de não avaliarem toda a microbiota periodontal (Chapple & Genco, 2013; Silva-Boghossian, Orrico, Gonçalves, Correa & Colombo, 2014).

3.6 Sinais de alerta de diabetes não diagnosticada ou mal controlada

Os sinais e sintomas de diabetes tipo 1 não diagnosticada incluem poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso inexplicável, alterações na visão, fadiga, fraqueza,

irritabilidade, náuseas, boca seca e cetoacidose. A cetoacidose normalmente está relacionada com hiperglicemia severa e acontece principalmente na diabetes mellitus tipo 1. Comparando com a diabetes tipo 2, a diabetes tipo 1 tem um início mais abrupto e está relacionada com episódios de hiperglicemia aguda (Mealey & Ocampo, 2000).

Por outro lado, os pacientes com diabetes tipo 2, normalmente têm um início de doença assintomático ou apresentam sintomas leves, como poliúria e polidipsia. Algumas exceções podem apresentar prurido ou evidências de infecções crônicas ou agudas na pele ou nas mucosas. Tipicamente, os diabéticos tipo 2 padecem de obesidade e podem sofrer de complicações neuropáticas ou cardiovasculares (Mealey & Ocampo, 2000).

O médico dentista, qualquer que seja a sua especialidade, deve ter sempre em atenção que pode ter um paciente diabético não diagnosticado. Este deve estar sempre atento para algumas situações que podem surgir e que podem indicar um caso de diabetes. Estas situações normalmente são abscessos periodontais múltiplos ou recorrentes, aumento exacerbado do volume gengival não explicado, destruição rápida do osso alveolar e atraso na cicatrização dos tecidos após procedimentos cirúrgicos, periodontais ou de outro tipo (Rees, 2000).

4. Impacto da Doença Periodontal na Diabetes

A doença periodontal pode ter um efeito negativo sobre o controle metabólico da diabetes, bem como aumentar o risco de complicações associadas à diabetes. Apesar dos mecanismos pelos quais a doença periodontal afeta o controle glicêmico ainda não estarem completamente esclarecidos, é possível que as doenças periodontais agravem a resistência à insulina, servindo como fator agravante do controle glicêmico (Stanko & Holla, 2014).

Existem cada vez mais evidências que a inflamação sistêmica resulta da entrada de agentes microbianos orais e dos seus fatores de virulência, em circulação. Isto é evidenciado por níveis séricos elevados de proteína C-Reactiva, também outros agentes agudos e marcadores biológicos de *stress* oxidativo. Assim, é plausível que a não resolução da inflamação crônica derivada da doença periodontal tenha impacto sobre a diabetes, assim como sobre o controle glicêmico e as complicações associadas à diabetes, e sobre a função das células β e resistência à insulina (Chapple & Genco, 2013).

A importância da associação entre a doença periodontal e a diabetes é cada vez maior, pois a doença periodontal foi recentemente identificada como possível fator de risco para a morte por doença renal ou cardíaca em pacientes com diabetes tipo 2, desenvolvimento de macroalbuminúria e de doença renal, e ainda desenvolvimento de diabetes mellitus (Lamster *et al.*, 2014).

4.1 Efeito da condição periodontal na diabetes

As investigações acerca desta relação, apesar de poucas, mostram, claramente, que existe impacto da doença periodontal na diabetes, quer seja a nível do controle glicêmico ou a nível das complicações do paciente diabético. A periodontite severa tem sido associada a um risco elevado de controle glicêmico deficiente, sugerindo que a periodontite severa é um fator de risco para o controle da diabetes (Casanova *et al.*, 2014; Preshaw *et al.*, 2012). Os principais agentes patogênicos periodontais têm o poder de induzir inflamações persistentes, que podem exacerbar a hiperglicemia, afetando a resposta do hospedeiro e facilitando a instalação de doenças oportunistas, agravando a condição metabólica dos pacientes. Pensa-se que a periodontite pode iniciar ou propagar e agravar a resistência à insulina reforçando a ativação da resposta imunitária; Taylor *et al.*, 2013; Tozzi *et al.*, 2014; Tunes *et al.*, 2010).

Na doença periodontal, os mecanismos de resposta do hospedeiro envolvem a ativação da imunidade inata pela regulação das citocinas pró-inflamatórias de monócitos e leucócitos polimorfonucleares, na presença de um biofilme subgengival. Assim, as infecções periodontais, que são causadas por bactérias gram negativas, podem induzir ou perpetuar um estado inflamatório sistêmico, contribuindo para um controle glicêmico deficiente ou para um aumento da resistência à insulina (Preshaw *et al.*, 2012; Tunes *et al.*, 2010).

Ao longo dos anos, a periodontite tem sido bastante associada a um controle glicêmico deficiente, com o aumento do risco de complicações diabéticas, tais como complicações cardiovasculares, retinopatia, neuropatia e proteinúria, e associada também ao aumento de HbA1c em pessoas sem diabetes, o que sugere que a periodontite pode aumentar a incidência da diabetes (Taylor *et al.*, 2013). Um estudo feito por Thortstensson *et al.* (1996), provou que os pacientes com diabetes e periodontite têm mais risco de complicações diabéticas. Neste estudo, 82% dos pacientes diabéticos com periodontite tiveram pelo menos um evento major de complicações cardiovasculares ou cerebrovasculares. Em relação aos pacientes com diabetes mas sem periodontite, apenas 21% tiveram episódios semelhantes (Thortstensson *et al.*, citado em Mealey, 2006). Alguns anos depois, Saremi *et al.* (2005), realizaram um estudo do qual concluíram que, em indivíduos diabéticos, a morte por isquemia cardíaca era 2,3 vezes maior em pacientes com periodontite severa. Ainda neste estudo, concluiu também que a morte por nefropatia diabética era 8,5 vezes mais elevada em pacientes com periodontite severa, provando, mais uma vez, que a doença periodontal aumenta a incidência de complicações diabéticas (Saremi *et al.*, citado em Casanova *et al.*, 2014; Stanko & Holla, 2014).

Existem algumas teorias que podem corroborar esta relação, que se centram nos produtos finais de glicosilação avançada, alterações na estrutura do colagénio e função imune alterada que levam a uma função deficiente dos leucócitos polimorfonucleares. A alteração na função destes componentes pode facilitar a persistência de bactérias nos tecidos e a acumulação de produtos finais da glicosilação avançada, o que pode resultar por sua vez em hiperglicemia crônica prolongada e secreção de citocinas pró-inflamatórias aumentada (Al-Maskari *et al.*, 2011). A bacterémia e a endotoxémia podem ser causadas tanto por procedimentos realizados nas consultas de medicina dentária como por atividades diárias normais, como a mastigação, levando a um aumento do estado inflamatório e estimulando um aumento de marcadores inflamatórios. Sendo assim, os

mediadores pró-inflamatórios produzidos localmente entram em circulação, podendo posteriormente exercer efeitos sobre outros órgãos e desencadear uma resposta aguda. O tratamento periodontal não reduz apenas a inflamação local como também reduz os mediadores pró-inflamatórios em circulação, o que indica que a periodontite não tem apenas efeitos locais, mas também sistêmicos (Tunes *et al.*, 2010).

Estudos recentes demonstram que a incidência de macroalbuminúria era 2, 2,1 ou 2,6 vezes mais elevada em pacientes diabéticos com periodontite moderada, com periodontite severa, ou edêntulos respectivamente. Além disso, a incidência de doença renal crônica terminal era 2,3, 3,5 e 4,9 vezes mais alta em pacientes com periodontite moderada, periodontite severa e pacientes edêntulos, respectivamente. Assim, os autores concluíram que a periodontite moderada ou severa e o edentulismo poderiam relacionar-se com a ocorrência de nefropatia diabética, caracterizada por macroalbuminúria e doença renal crônica terminal (Casanova *et al.*, 2014). É importante frisar que a periodontite não só está associada à nefropatia diabética como também pode estar associada a mortes por doença cardiovascular, pois a inflamação resultante da doença periodontal está implicada no desenvolvimento deste tipo de doenças. Assim, os indivíduos diabéticos com periodontite severa apresentam cerca de 3,2 vezes mais de probabilidade de mortalidade por problemas cardio-renais (Preshaw *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2015).

Um estudo feito por Makiuru *et al.* (2008), avaliou o papel da microbiota periodontal no controle da diabetes. Este estudo envolveu 30 indivíduos com periodontite e diabetes tipo 2, que foram submetidos a colheitas, uma delas antes de qualquer tratamento, e outra 12 meses depois de receberem tratamento periodontal não-cirúrgico. Após o tratamento, foi observado que *Porphyromonas gingivalis* foi detectada com maior frequência em pacientes com valores de HbA1c aumentados do que em pacientes que diminuíram estes valores. Especificando, a *Porphyromonas gingivalis* tipo II com fímbrias apareceu apenas em pacientes com HbA1c aumentada. Presume-se, portanto, que o controle glicêmico em pacientes com periodontite é afetado pela presença de *Porphyromonas gingivalis*, especialmente o tipo II com fímbrias. Apesar destas descobertas, ainda são necessários mais estudos neste campo (Makiuru *et al.*, citado em Taylor *et al.*, 2013).

Demmer et al. (2010), realizaram um estudo longitudinal com a finalidade de estudar a relação entre o aumento dos níveis de HbA1c em indivíduos não diabéticos e a presença de periodontite. Neste estudo, os participantes, não diabéticos, que apresentavam periodontite mais severa no início do estudo sofreram aumentos de cerca de 5 vezes superiores nos níveis de HbA1c que os pacientes sem periodontite. Com estes resultados, o autor sugere que a periodontite resulta em níveis mais altos de HbA1c em indivíduos que não sofrem de diabetes, e portanto, aumenta também a incidência de novos casos de diabetes (Demmer *et al.*, citado em Casanova *et al.*, 2014).

Um trabalho de revisão feito por Borgnakke *et al.* (2013), sugere que, comparando os pacientes com boa saúde periodontal com os que apresentam um estado periodontal deficiente e diabetes tipo 2, estes últimos têm um grande risco de desenvolverem controle metabólico deficiente, estando demonstrado que os pacientes que padecem de diabetes mellitus tipo 2 e de periodontite severa têm 6 vezes mais dificuldade em controlar a glicemia. Ainda nesta revisão, demonstra-se também que os pacientes com pouca saúde periodontal e que apresentam diabetes tipo 1 ou tipo 2 têm um risco significativamente mais alto de desenvolverem complicações diabéticas que os pacientes com saúde periodontal. Observou-se ainda que os pacientes que apresentam apenas pouca saúde periodontal, sem diabetes, têm um risco elevado de vir a desenvolver diabetes. Alguns outros estudos têm mostrado uma relação entre a severidade da periodontite e a intolerância à glicose, sintomas de síndrome metabólica e complicações ligadas à diabetes, especialmente complicações cardiovasculares (Borgnakke *et al.*, 2013; Tunes *et al.*, 2010).

A inflamação crônica, através dos mediadores pró-inflamatórios, está associada com o desenvolvimento de resistência à insulina, que é afetada por fatores ambientais geneticamente modificados, pouca atividade física, dieta desadequada, obesidade e infecção (Poplawska-Kita *et al.*, 2014). Em termos de obesidade, verificada em quase todos os pacientes que padecem de diabetes tipo 2, os adipócitos ativados libertam altos níveis de moléculas bioativas, como ácidos gordos, lípidos ou mediadores inflamatórios, o que faz com que haja uma maior quantidade de monócitos nos tecidos adiposos. A diferenciação dos monócitos em macrófagos leva a um aumento da liberação de fatores inflamatórios, tanto no tecido adiposo como sistemicamente, de tal modo que a resposta inflamatória é propagada por vários tecidos, especialmente para os sensíveis à insulina, como o fígado e o músculo esquelético, contribuindo para a resistência à insulina em

geral. Tendo em consideração os mecanismos que promovem resistência à insulina, parece que nos indivíduos com diabetes tipo 2 e periodontite, a inflamação crônica sistêmica causada pela periodontite leva a um estado de resistência à insulina, piorando o controle glicêmico (Tunes *et al.*, 2010).

A diabetes gestacional também se encontra relacionada com a doença periodontal. A doença periodontal induz uma resposta por parte do hospedeiro, tanto local como imunitária, e é capaz de desencadear uma bacteremia transitória. A partir da placa subgingival provêm os produtos bacterianos (ex: lipopolissacáridos) e a partir dos tecidos periodontais inflamados, as citocinas pró-inflamatórias (ex: TNF- α ; proteína C-Reativa). Estas substâncias podem entrar na circulação sanguínea e desencadear uma resposta inflamatória sistêmica na grávida (Saini *et al.*, 2011). A gravidez em si é um estado de stress para o corpo humano com atividade inflamatória aumentada, aumento da inflamação gengival, e aumento da resistência à insulina (Xiong *et al.*, 2009). Sabe-se que a destruição das células β do pâncreas pode ser resultado do desequilíbrio criado pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias. É bem aceite que a infecção pode resultar num estado de resistência à insulina, portanto a periodontite materna pode induzir uma resposta inflamatória prolongada e levar a um estado de resistência à insulina. A infecção periodontal pode, portanto, agravar a resistência à insulina pré-existente causada pela gravidez, e causar intolerância à glicose (Xiong *et al.*, 2009).

A periodontite, alterando o tecido periodontal e favorecendo um ambiente pró-inflamatório através do aumento de mediadores inflamatórios, o que vai prejudicar a sinalização da insulina e agravar a tolerância à glicose (Poplawska-Kita *et al.*, 2014).

4.2 Influência do Controlo da Periodontite na Diabetes

Sendo uma doença crônica, a periodontite normalmente exige um tratamento diferente das situações que envolvem infecções agudas (Negrato *et al.*, 2013). No caso da periodontite, o tratamento realizado pretende reduzir o número de agentes patogénicos, na tentativa de produzir um periodonto saudável, pois a inflamação periodontal tende a servir como fonte crônica de bactérias, de produtos bacterianos e de vários mediadores inflamatórios que têm sido associados a alterações no metabolismo da glicose e dos lípidos. Além disto, estes produtos e mediadores inflamatórios são também considerados antagonistas da insulina e estão relacionados com a resistência à insulina

predominantemente encontrada na diabetes mellitus tipo 2 e na diabetes gestacional (Deshpande *et al.*, 2010).

Desde 1960 que se põe a hipótese de que o tratamento periodontal possa, efetivamente, levar a melhorias no controlo glicémico em pacientes diabéticos com periodontite. O tratamento periodontal pode ajudar a restaurar a sensibilidade à insulina, ajudando também, possivelmente, no controlo glicémico (Stanko & Holla, 2014). Um grande número de estudos tem sido realizado com a finalidade de investigar os efeitos do tratamento da periodontite no controlo glicémico, em pacientes diabéticos. Existe evidência recente que o tratamento da doença periodontal, não cirúrgico, está associado a um melhor controlo glicémico e a uma redução dos valores de HbA1c em cerca de 0.4%, num espaço de tempo de 3 meses. Este valor, apesar de parecer modesto pode levar a melhorias clínicas muito significativas, bem como a redução do risco de complicações diabéticas (Casanova *et al.*, 2014; Taylor *et al.*, 2013). O controlo das infeções periodontais não é apenas importante para a saúde oral, como também melhora a saúde geral dos pacientes diabéticos. Deve ter-se em conta que o tratamento periodontal do tipo não cirúrgico, além de poder resultar em melhorias a nível da diabetes, é um tratamento relativamente simples e que não tem interações indesejadas com a medicação adicional tomada para a diabetes. Geralmente é um tratamento mecânico não cirúrgico que é utilizado para romper a película de biofilme, reduzindo a virulência dos agentes patogénicos, e permitindo que se restabeleça a saúde periodontal no hospedeiro (Chapple & Wilson, 2014; Deshpande *et al.*, 2010). Apesar dos estudos de centrarem essencialmente no tratamento periodontal não cirúrgico, ambos os tipos de tratamento periodontal, tanto o cirúrgico como o não cirúrgico podem levar a melhorias na inflamação sistémica, permitindo um melhor controlo glicémico (Corbella *et al.*, 2013). Um trabalho de revisão feito por Preshaw *et al.* (2012), relativamente ao tratamento periodontal do tipo cirúrgico mostrou que os pacientes diabéticos que foram submetidos a pelo menos uma cirurgia periodontal apresentavam níveis de HbA1c cerca de 0.25% mais baixos que os pacientes que não tinham sido submetidos a nenhum tipo de cirurgia periodontal (Preshaw *et al.*, 2012; Tunes *et al.*, 2010).

Presume-se que a resolução da inflamação periodontal seguida de terapia de suporte resulta em níveis reduzidos de mediadores inflamatórios locais, e portanto níveis reduzidos também em circulação. Neste processo, os mediadores chave podem ser IL-6 e TNF- α , que prejudicam a sinalização intracelular da insulina. Portanto, uma diminuição

dos níveis de mediadores como resultado do tratamento periodontal, pode levar a melhorias no controlo glicémico (Taylor *et al.*, 2013).

Até agora, nenhum nível específico de melhoria da doença tem sido associado com a diminuição de HbA1c. Um dos estudos que visava relacionar o tratamento periodontal com a melhoria do estado periodontal mostrou uma diminuição de 28% em partos prematuros em pacientes diabéticas que receberam tratamento periodontal através de destartarização, alisamentos radiculares e bochechos com clorhexidina, em comparação com aquelas que não receberam qualquer tratamento (Chapple & Genco, 2013; Stanko & Holla, 2014).

Recentemente, Mauri-Obradors *et al.* (2014), fizeram uma revisão da literatura, que incluiu 53 estudos, em relação aos efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico na HbA1c nos pacientes diabéticos. Assim, todos os estudos incluídos na revisão mostraram que o tratamento periodontal não cirúrgico, com ou sem antibióticos associados pode melhorar a condição periodontal em pacientes diabéticos, quer tipo 1, quer tipo 2. No entanto, nem todos os estudos mostram que o tratamento periodontal melhora o controlo metabólico. É preciso ter em atenção que a metodologia utilizada nos diversos estudos nem sempre é a mesma, variando nos critérios de diagnóstico da doença periodontal, no tamanho da amostra e no tempo de observação. Esta revisão sugere que a informação disponível ainda é insuficiente para ter a certeza que o tratamento periodontal influencie positivamente o estado glicémico dos diabéticos tipo 1 e tipo 2 (Choi *et al.*, 2011; Mauri-Obradors *et al.*, 2014).

A literatura sugere que os pacientes diabéticos que apresentam um bom controlo metabólico respondem tão bem ao tratamento periodontal como os pacientes não diabéticos, e que os pacientes com um controlo metabólico deficiente mostram poucas melhorias após tratamento periodontal, bem como apresentam bastantes recidivas. Um estudo realizado por Jones *et al.*, em 2007, sugere que a implementação de terapia periodontal em adição à terapia médica diabética pode levar a alguma melhoria no controlo glicémico, em pacientes diabéticos mal controlados, mas, apesar das evidências científicas já existentes, são necessárias evidências mais sólidas direcionadas a esta relação, nomeadamente estudos que envolvam a medição de mediadores inflamatórios. Até surgirem dados mais consistentes, a periodontite deve ser encarada como um fator de

risco modificável em pacientes diabéticos (Casanova *et al.*, 2014; Deshpande *et al.*, 2010; Jones *et al.*, 2007; Stanko & Holla, 2014).

Existem ainda alguns estudos que testaram a influência do tratamento periodontal noutros parâmetros do controlo glicémico, além da HbA1c como a medição da glicose em jejum ou a medição pós-prandial da glicemia. Três destes estudos mostram que há mudanças, embora não significativas nas medições da glicose em jejum após tratamento periodontal. Kiran *et al.* (2005), demonstraram uma diminuição significativa nos níveis de glicose pós-prandial após terapia periodontal, em comparação com os níveis iniciais do grupo de tratamento, no entanto, em comparação com o grupo controle, a diminuição não foi considerada significativa (Choi *et al.*, 2011; Kiran *et al.*, citado em Teeuw *et al.*, 2010).

Os mecanismos pelos quais o tratamento periodontal tem uma influência positiva no controlo glicémico ainda não estão bem esclarecidos, mas pensa-se que tenha a ver com a possível redução da inflamação sistémica após o tratamento periodontal. São necessários mais estudos neste campo (Preshaw *et al.*, 2012).

5. Abordagem do Doente Diabético

A organização mundial de saúde adverte que as doenças orais, incluindo a doença periodontal, são problemas sérios de saúde e que deve haver uma consciência cada vez maior para a saúde oral, uma vez que a mesma constitui uma parte importante da saúde geral e da qualidade de vida dos pacientes (Bansal, Rastogi & Vineeth, 2013). Assim, é importante que exista nas clínicas, de especialidades médicas e dentárias, medidas terapêuticas e preventivas para a diabetes mellitus e para a doença periodontal, tanto para adultos como para crianças (Al-Khabbaz & Al-Shammari, 2011).

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado destas doenças podem impedir ou limitar algumas complicações, muitas vezes responsáveis pela morbidade dos pacientes, pelo que é importante reforçar a necessidade de meios preventivos (Rosedale & Strauss, 2012)

5.1 Paciente Diabético na Consulta de Medicina Dentária

Os pacientes diabéticos e os profissionais de saúde dentária devem tomar algumas precauções. É recomendado que os diabéticos mantenham um bom controlo glicémico, escovem os dentes pelo menos duas vezes por dia e utilizem fio dentário, visitem regularmente um dentista e entrem imediatamente em contacto com o médico dentista caso tenham algum episódio de hemorragia gengival ou notem algum ponto de inflamação na cavidade oral (Kuo et al., 2008).

Por outro lado, podem aparecer, por vezes, pacientes diabéticos não diagnosticados, e, com base na doença periodontal e noutros fatores de risco para a diabetes, o médico dentista deve encaminhá-los a médicos especialistas que possam fazer um diagnóstico definitivo. Nos casos suspeitos, o médico dentista pode ter um papel fundamental no diagnóstico de periodontite. Um estudo realizado nos Estados Unidos da América demonstrou que a combinação entre idade (superior a 45 anos), a presença de doença periodontal, e a presença de pelo menos mais um fator de risco para a diabetes, como a hipertensão ou história familiar da doença, tem tido bastante sucesso no diagnóstico de casos de diabetes que até ao momento não estavam diagnosticados (Casanova *et al.*, 2014).

Neste tipo de pacientes deve evitar-se qualquer tipo de tratamento até que a glicemia esteja controlada, no entanto devem ser realizados os tratamentos urgentes,

sempre com profilaxia antibiótica, de modo a minimizar o risco de infecção e o atraso na cicatrização (Rees, 2000).

Muitos autores têm descrito as diferenças entre os pacientes diabéticos e os pacientes não diabéticos, e está bem frisado que os pacientes diabéticos controlados devem ser tratados do mesmo modo que os pacientes não diabéticos, apesar de estarem indicados alguns cuidados neste tipo de pacientes. É sempre necessário estar ciente destas diferenças, principalmente devido às complicações que a diabetes pode causar, que podem interferir com o modo e o tipo de tratamento do paciente (Nagasawa *et al.*, 2010).

No tratamento de pacientes diabéticos, os médicos dentistas, além dos próprios pacientes, também devem ter alguns cuidados. Devem assegurar que o paciente se alimentou bem, sob pena de acontecerem episódios de hipoglicemia, que os procedimentos não sejam muito extensos, o menos traumáticos possível, mantendo baixos os níveis de ansiedade, pois a ansiedade leva à liberação de adrenalina, causando aumento no consumo de glicose (Kuo *et al.*, 2008). As consultas devem ser o mais cedo possível, de manhã, pois os níveis de corticosteroides endógenos encontram-se mais elevados nesse momento do dia, o que faz com que os procedimentos induzam menos *stress*. É ainda necessário saber que na maioria dos procedimentos não é necessário suspender a administração de insulina ou de antidiabéticos orais. Por último, deve saber-se que a limpeza mecânica e o uso de antibióticos podem promover o controle glicêmico (Albert *et al.*, 2012; Alves, Brandão, Andion, Menezes & Carvalho, 2006).

As recomendações para a utilização de profilaxia antibiótica em pacientes diabéticos bem controlados, são as mesmas que para os pacientes não diabéticos, ou seja, esta só precisa de ser realizada quando existem sinais ou sintomas sistêmicos de infecção (Alves *et al.*, 2006).

Em termos de cicatrização pós operatória, está descrito na literatura que é igual em pacientes diabéticos bem controlados e em pacientes não diabéticos, no entanto, em pacientes mal controlados, a hiperglicemia é um fator que afeta a cicatrização, atrasando-a (Guo & DiPietro, 2010).

Além disso, tendo em conta a relação bidirecional entre a diabetes a periodontite, os médicos e médicos dentistas devem estar sensibilizados para este assunto e devem ter

em atenção que os pacientes diabéticos apresentam um alto risco de virem a desenvolver complicações periodontais severas (Al-Khabbaz & Al-Shammari, 2011).

Infelizmente, os médicos dentistas não têm nenhum modo de prever efetivamente quando e se o paciente vai desenvolver perda óssea, seja rápida ou lenta. No entanto, um conhecimento acerca dos fatores de risco e o controlo dos mesmos pode evitar a progressão da periodontite. É importante também o papel dos médicos dentistas na identificação de pacientes que sejam pacientes de risco, de modo a proceder-se a uma intervenção mais agressiva e mais atempada (Mani, Tejnani, Pawar & Marawar, 2013).

5.2 Tratamento Periodontal do Paciente Diabético Controlado

No caso de ser detetada periodontite num paciente diabético controlado, esta deve ser tratada apropriadamente. Em pacientes diabéticos controlados o tratamento periodontal é o mesmo que é feito em pacientes não diabéticos. O tratamento periodontal normalmente consiste na descontaminação das superfícies radiculares, de modo a remover o biofilme e a placa bacteriana mineralizada. Este tipo de tratamento é feito por destarizações e alisamentos radiculares e representa uma abordagem não-cirúrgica. Além do tratamento mecânico, é igualmente importante, especialmente em pacientes diabéticos, a educação e motivação do paciente, tal como dar instruções de higiene oral. Em alguns casos é necessária uma abordagem cirúrgica para ter acesso às bolsas periodontais ou para corrigir os defeitos ósseos provocados pela doença (Casanova *et al.*, 2014; Stanko & Holla, 2014). Os pacientes com diabetes, especialmente os que padecem de diabetes tipo 1 apresentam algum risco de episódios hipoglicémicos durante as cirurgias. Apesar dos pacientes diabéticos bem controlados responderem ao tratamento da mesma forma que os pacientes não diabéticos, devem sempre existir alguns cuidados, como já foi referido (ADA, 2015; Casanova *et al.*, 2014; Santos-Paul, Neves, Neves & Ramires, 2015).

Em alguns casos, especialmente em pacientes com periodontite agressiva, são utilizados antibióticos sistémicos como terapia coadjuvante no tratamento periodontal. Em pacientes diabéticos, as tetraciclina são especialmente utilizadas, pois são conhecidas por diminuírem a produção de metaloproteinases da matriz, como a colagenase, e ainda pelo seu efeito antimicrobiano. Apesar de existirem casos nos quais são utilizados antibióticos, existe pouca evidência que sugira que os antibióticos são

necessários no tratamento periodontal de um doente diabético (Casanova *et al.*, 2014; Stanko & Holla, 2014). Neste tipo de pacientes as consultas de suporte periodontal devem ser mais frequentes que nos pacientes não diabéticos, sendo que alguns autores aconselham consultas de suporte periodontal de 3 em 3 meses neste tipo de pacientes (Rees, 2000).

5.3 Resposta ao tratamento Periodontal

5.3.1 Cicatrização em pacientes diabéticos

Nos pacientes diabéticos, a diferença na cicatrização centra-se essencialmente no controlo ou não da doença. Em relação aos pacientes diabéticos mal controlados, os tratamentos devem ser feitos após o controlo da doença, pois além de apresentarem uma pior resposta aos tratamentos periodontais, a cicatrização dos tecidos também é afetada negativamente. Essencialmente, existe diminuição da síntese do colagénio e aumento da atividade das colagenases, e há um aumento do *stress* oxidativo nos tecidos, o que pode ter um efeito negativo na cicatrização após o tratamento (Pradhan *et al.*, 2009; Stanko & Holla, 2014; Taylor *et al.*, 2013).

5.3.2 Recorrência de doença periodontal em pacientes diabéticos

No geral, a diferença entre os pacientes diabéticos e os não diabéticos centra-se num bom ou mau controlo metabólico da doença. No caso de pacientes diabéticos bem controlados, a resposta ao tratamento periodontal é bastante positiva, tal como nos pacientes não diabéticos. Em relação a pacientes diabéticos mal controlados ou não controlados, a resposta ao tratamento periodontal é fraca, não tendo um impacto significativo em termos de melhorias da saúde periodontal, bem como a recorrência é muito mais elevada (Deshpande *et al.*, 2010).

III. CONCLUSÃO

Após a realização deste trabalho de revisão bibliográfica concluiu-se que a relação bidirecional entre a diabetes e a periodontite constitui um tema de grande importância nas sociedades modernas.

Ambas as doenças mencionadas, diabetes e doença periodontal, são doenças inflamatórias crônicas que afetam grande parte da população mundial, especialmente a população com idade mais avançada. É ainda previsível que a prevalência destas doenças aumente bastante nos próximos anos, principalmente no caso da diabetes. Assim, sendo a diabetes um fator de risco maior para o desenvolvimento da periodontite, é também previsível um aumento na prevalência desta doença.

A diabetes pode, por si só levar a um grande número de complicações, sejam elas sistêmicas ou orais. Está bem provado na literatura que a periodontite constitui uma das complicações orais da diabetes, sendo definida como a sexta complicação da mesma.

Apesar da relação entre a diabetes e a periodontite não estar completamente esclarecida, os principais mecanismos que são considerados como responsáveis são: diminuição das defesas do hospedeiro, aumento da destruição tecidual e diminuição da cicatrização ao nível do periodonto pela presença dos produtos finais da glicosilação avançada.

Ainda que menos consistente que a relação entre diabetes e periodontite, pode concluir-se com este trabalho de revisão que a presença de uma inflamação crônica, com possíveis repercussões a nível sistêmico, como a periodontite, pode levar a uma maior dificuldade no controle glicêmico em pacientes diabéticos. Assim, alguns autores encontraram reduções significativas nos valores de HbA1c após tratamento periodontal, o que sugere que o tratamento periodontal em pacientes diabéticos pode, efetivamente, levar a melhorias no controle glicêmico nestes pacientes.

Ficou também bem definido o importante papel dos médicos generalistas, especialistas e dentistas na prevenção e controle destas doenças. Dada a relação da diabetes e da doença periodontal, todas as equipas médicas devem estar cientes desta relação, de modo a terem um papel não só na sua prevenção como no possível aparecimento das suas complicações. Assim, pacientes que apresentam diabetes,

periodontite ou ambas, devem ser informados que a periodontite pode ser uma complicação da diabetes, sendo a diabetes não controlada um fator de risco major para o seu desenvolvimento. Devem ser informados também que a presença de periodontite pode agravar o controlo glicémico e que o tratamento periodontal pode ajudar a melhorar o mesmo.

IV. BIBLIOGRAFIA

Albert, D.A., Ward, A., Allweiss, P., Graves, D.T., Knowler, W.C., Kunzel, C., Leibel, R.L., Leibel, R.L., Novak, K.F., Oates, T.W., Papapanou, P.N., Schmidt, A.M., Taylor, G.W., Lamster, I.B. & Lalla, E. Diabetes and oral disease: implicatons for health professionals. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1255: 1-15 doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06460.x.

Alves, C., Brandão, M., Andion, J., Menezes, R. & Carvalho, F. Atendimento odontológico do paciente com diabetes melito: recomendações para a prática clínica. *R Ci Méd Biol.* 2006; 5(2): 97-110

Al-Khabbaz, A.K. & Al-Shammari. Diabetes mellitus and periodontal health: dentists' knowledge. *Medical Principles and Practice* 2011; 20: 538-544 doi: 10.1159/000329886

Al-Maskari, A.Y., Al-Maskari, M.Y. & Al-Sudairy, S. Oral manifestations and complications of diabetes mellitus. *SQU Medical Journal* 2011; 11 (2).

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015; 38 (1): S1-S94.

Antonini, R., Cancellier, K., Ferreira, G.K., Scaini, G. & Streck, E.L. Fisiopatologia da doença periodontal. *Revista Inova Saúde*, 2013; 2.

Aspriello, S.D., Zizzi, A., Tirabassi, G., Buldreghini, E., Biscotti, T., Faloia, E., Stramazotti, D., Boscaro, M. & Piemontese, M. Diabetes mellitus-associated periodontitis: differences between type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Periodontal Research* 2010; 46: 164-469 doi: 10.1111/j.1600-0765.2010.01324.x.

Bansal, M., Rastogi, S. & Vineeth, N.S. Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review. *Journal of Medicine and Life* 2013; 6 (2): pp.126-130.

Borgnakke W.S., Ylostalo, P.V., Taylor, G.W. & Genco, R.J. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *Journal of Clinical Periodontology* 2013; 40 (Suppl. 14): S135-S152 doi: 10.1111/jpce.12080.

Botero, J.E. & Bedoya, E. Determinantes del diagnóstico periodontal. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral* 2010; 3(2): 94-99.

Brem, H. & Tomic-Canic, M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *The Journal of Clinical Investigation* 2007; 117(5) 1219-1222 doi: 10.1172/JCI321169.

Busato, I., Bittencourt, M., Machado, M., Grégio, A. & Azevedo-Alanis, L. Association between metabolic control and oral health in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109:e51-e56.

Casanova, L., Hughes, F.J. & Preshaw, P.M. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *British Dental Journal* 2014; 217: 433-437 doi: 10.1038/sj.bdj.2014.907.

Chapple, I.L.C. & Genco, R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report the Joint EFP/AAP Workshop on periodontitis and systemic diseases. *Journal of Clinical Periodontology* 2013; 40 (Suppl. 14): S106-S112 doi: 10.1111/jcpe.12077.

Chapple, I.L.C. & Wilson, N.H.F. Manifesto for a paradigm shift: periodontal health for a better life. *British Dental Journal* 2014; 216: 159-162 doi: 10.1038/sj.bdj.2014.97.

Chee, B., Park, B. & Bartold, M. Periodontitis and type II diabetes: a two-way relationship. *International Journal of Evidence-Based Healthcare* 2013; 11: 317-329 doi: 10.1111/1744-1609.12038.

Chiranjeevi, T., Prasad, O.H., Prasad, U.V., Kumar, A.K., Chakravarthi, V.P., Rao, P.B., Gurunadha, P.V., Sarma, K., Reddy, N.R. & Bhaskar, M. Identification of microbial pathogens in periodontal disease and Diabetic patients of South Indian Population. *Biomedical Informatics* 2014; 10 (4): 241-245.

Choi, Y., McKeown, R., Mayer-Davis, E., Liese, A., Song, K. & Merchant, A. Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 381-386.

Corbella, S., Francetti, L., Taschieri, S., Siena, F. & Fabbro, M. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation* 2013; 4 doi: 10.1111/jdi.12088.

- Deshpande, K., Jain, A., Sharma, R., Prashar, S. & Jain, R. Diabetes and periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2010; 14: 207-212.
- Eldarrat, A.H. Diabetic patients: their knowledge and perception of oral health. *Libyan J Med* 2011; 6: 5691 doi: 10.3402/ljm.v6i0.5691.
- Engbretson, S. & Kocher, T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* 2013; 40 (Suppl. 14): S153-S163 doi: 10.1111/jcpe.12084.
- Guo, S. & DiPietro, L.A. Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research* 2010; 89 (3): 219-229 doi: 10.1177/0022034509359125.
- Gurav, A. & Jadhav, V. Periodontitis and risk of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes* 2011; 3: 21-28 doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00098.x.
- Ide, I., Hoshuyama, T., Wilson, D., Takahashi, K. & Higashi, T. Periodontal disease and incident diabetes: a seven-year study. *Journal of Dental Research* 2011; 90 (1): 41-46 doi: 10.1177/0022034510381902.
- JADA. Diabetes: Tips for good oral health. *The Journal of the American Dental Research* 2010; 141 (7): 926 doi: 10.14219/jada.archive.2010.0293.
- Jeffcoat, M.K., Jeffcoat, R.L., Gladowski, P.A., Bramson, J.B. & Blum, J.J. Impact of periodontal therapy on general health: evidence from insurance data for five systemic conditions. *American Journal of Preventive Medicine* 2014; 47(2): 166-174.
- Jones, J.A., Miller, D.R., Wehler, C.J., Rich, S.E., Krall-Kaye, E.A., McCoy, L.C., Christiansen, C.L., Rothendler, J.A. & Garcia, R.I. Does periodontal care improve glycemic control? The department of veterans affairs dental diabetes study. *Journal of Clinical Periodontology* 2007; 34: 46-52 doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.01002.x.
- Journal of Diabetes Investigation. Diabetes and periodontal disease: What should we learn next? *Journal of Diabetes Investigation* 2014; 5 (3) doi: 10.1111/jdi.12213.
- Kye, W., Davidson, R., Martin, J. & Engbretson, S. Current status of periodontal risk assessment. *J Evid Base Dent Pract* 2012; S1: 2-11.

Kuo, L., Polson, A.M. & Kang, T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Journal of the royal institute of public health* 2008; 122: 417-433 doi: 10.1016/j.puhe.2007.07.004.

Lamster, I.B., Cheng, B., Burkett, S. & Lalla, E. Periodontal findings in individuals with newly identified pre-diabetes or diabetes mellitus. *Journal of Clinical Periodontology* 2014; 41: 1055-1060 doi: 10.1111/jcpe.12307.

Lindhe, J., Lang, P.N. & Karring T. (2008) *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (5th ed). Oxford, England: Blackwell Publishing Company.

Longo, P.L., Artese, H.P.C., Rabelo, M.S., Kawamoto, D., Foz, A.M., Romito, G.A., Dib, S.A. & Mayer, M.P.A. Serum levels of inflammatory markers in type 2 diabetes patients with chronic periodontitis. *J Appl Oral Sci* 2014; 22 (2): 103-8.

Mani, A.M, Tejnani, A.H., Pawar, B.R. & Marawar P.P. The relationship between periodontitis and systemic diseases: hype or hope? *Journal of clinical and diagnostic research* 2013; 7 (4): 758-762 doi: 10.7860/JCDR/2013/4500.2906.

Marchetti, E., Monaco, A., Procaccini, L., Mummolo, S., Gatto, R., Tetè, S., Baldini, A., Tecco, S. & Marzo G. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutrition & Metabolism* 2012; 9: 88.

Mauri-Obradors, E., Jané-Salas, E., Sabater-Recolons, M.M., Vinas, M. & López-López, J. Effect of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated hemoglobin in diabetic patients: a systematic review. *The Society of the Nippon Dental University* 2014; doi: 10.1007/s10266-014-0165-2.

Mealey, B.L. Periodontal disease and diabetes: a two-way street. *Journal of the American Dental Association* 2006; 137.

Mealey, B.L. & Ocampo, G.L. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology* 2000; 44: 127-153.

Meenawat, A., Punn, K., Srivastava, V., Meenawat, A.S., Dolas, R.S. & Govila, V. Periodontal disease and type I diabetes mellitus: associations with glyceimic control and complications. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2013; 17: 597-600.

Monea, A., Mezei, T. & Monea, M. The influence of diabetes mellitus on periodontal tissues: a histological study. *Romanian Journal of Morphology & Embryology* 2012; 53 (3): 491-495.

Nagasawa, T., Noda, M., Katagiri, S., Takaichi, M., Takahashi, Y., Wara-Aswapati, N., Kobayashi, H., Ohara, S., Kawaguchi, Y., Tagami, T., Furuichi, Y. & Izumi, Y. Relationship between periodontitis and diabetes – importance of a clinical study to prove de vicious cycle. *Internal Medicine* 2010; 49: 881-885 doi: 10.2169/internalmedicine.49.3351.

Negrato, C.A. & Tarzia, O. Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010; 2: 3.

Negrato, C.A., Tarzia, O., Jovanovic, L. & Chinellato, L.E.M. Periodontal disease and diabetes mellitus. *J Appl Oral Sci* 2013; 21 (1): 1-12.

Ochoa, S.P., Ospina, C.A., Colorado, K.J., Montoya, Y.P., Saldarriagam, A.F., Galvis, M.M., Pino, N.M., Gómez, M.E., Yepes, F.L. & Botero, J.H. Condición periodontal y pérdida dental en pacientes diabéticos del Hospital Universitario San Vicente de Paúl. *Biomédica* 2012; 32: 52-9.

Ohlrich, E.J., Cullinan, M.P. & Leichter J.W. Diabetes, periodontitis, and the subgingival microbiota. *Journal of Oral Microbiology* 2010; 2: 5818 doi: 10.3402/jom.v2i0.5818.

Pacios, S., Kang, J., Galicia, J., Gluck, K., Patel, H., Ovaydi-Mandel, A., Petrov, S., Alawi, F. & Graves D.T. Diabetes aggravates periodontitis by limiting repair through enhanced inflammation. *The FASEB Journal* 2012; 26 doi: 10.1096/fj.11-196279.

Pihlstrom, B.L., Michalowicz, B.S. & Johnson, N.W. Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366: 1809-20.

Poplawska-Kita, A., Siewko, K., Szpak, P., Król, B., Telejko, B., Klimiuk, P., Stokowska, W., Górská, M. & Szelachowska, M. Association between type 1 diabetes and periodontal health. *Advances in Medical Sciences* 2014; 59: 126-131.

Pradhan, L., Nabzdyk, C., Andersen, N.D., LoGerfo, F.W. & Veves, A. Inflammation and neuropeptides: the connection in diabetes wound healing. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2009; 11(2) doi: doi:10.1017/S1462399409000945.

Pranckeviciene, A., Siudikiene, J., Ostraukas, R. & Machiulskiene, V. Severity of periodontal disease in adult patients with diabetes mellitus in relation to the type of diabetes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014; 158: 117-123.

Preshaw, P.M., Alba, A.L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K. & Taylor, R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2012; 55: 21-31 doi: 10.1007/s00125-011-2342-y.

Preshaw, P.M. Diabetes and periodontal disease. *International Dental Journal* 2008; 58: S237-S243 doi: 10.1922/IDJ_1986Preshaw07.

Rees, T.D. Periodontal Management of the patient with diabetes mellitus. *Periodontology* 2000; 23: 63-72.

Rosedale, M.T. & Strauss, S.M. Diabetes screening at the periodontal visit: patient and provider experiences with two screening approaches. *Int J Dent Hyg* 2012; 10 (4): 250-258 doi: 10.1111/j.1601-5037.2011.00542.x.

Saini, R., Saini, S. & Sugandha, R.S. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes. *Journal of Family & Community Medicine* 2011; 18: 31-31.

Sakalauskiene, J., Kubilius, R., Gleiznys, A., Vitkauskiene, A., Ivanauskiene, E. & Saferis, V. Relationship of clinical and microbiological variables in patients with type 1 diabetes mellitus and periodontitis. *Medical Science Monitor*, 2014; 20: 1871-1877 doi: 10.12659/MSM.890879.

Salezamani, Y., Shirmohammadi A., Rahbar, M., Shakouri, S. & Nayebi, F. Association between human body composition and periodontal disease. *International Scholarly Research Network Dentistry* 2011, Article ID 863847, 5 pages doi: 10.5402/2011/63847.

- Santos-Paul, M.A., Neves, I.L.I., Neves, R.S. & Ramires, J.A.F. Local anesthesia with epinephrine is safe and effective for oral surgery in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary disease: a prospective randomized study. *CLINICS* 2015; 70(3): 185-189 doi: 10.6061/clinics/2015(03)06.
- Satish, B.N.V.S., Srilaka, P., Maharudrappa, B., Awanti, S.M., Kumar, P. & Hugar, D. Saliva: a tool in assessing glucose levels in diabetes mellitus. *Journal of international Oral Health* 2014; 6 (2): 114-117.
- Silva-Boghossian, C.M., Orrico, S.R.P., Gonçalves, D., Correa, F.O.B. & Colombo, A.P.V. Microbiological changes after periodontal therapy in diabetic patients with inadequate metabolic control. *Braz Oral Res* 2014; 28 (1): 1-9.
- Silva, J.A.F., Lorencini, M., Reis, J.R.R., Carvalho, H.F., Cagnon, V.H.A. & Stach-Machado, D.R. The influence of type I diabetes mellitus in periodontal disease induced changes of the gingival epithelium and connective tissue. *Tissue & Cell* 2008; 40: 283-292 doi: 10.1016/j.tice.2008.02.002.
- Skyler, J.S. Characterizing subgroups of type 1 diabetes. *Diabetes* 2014; 63: 3578-3580 doi: 10.2337/db14-1160.
- Soskolne, W.A. & Klinger, A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol* 2001; 6(1): 91-97.
- Stanko, P. & Holla, L.I. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014; 185(1): 35-38.
- Steffens, J.P., Reinke, S.M.G., Munoz, M.A., Santos, F.A. & Pilatti, G.L. Influencia de la enfermedad periodontal en el control metabólico de pacientes com diabetes mellitus tipo2: revisión de la literatura. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1172-1178.
- Taylor, G.W., Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiological perspective. *Ann Periodontol* 2001; 6: 99-112.

Taylor, J.J., Preshaw, P.M. & Lalla, E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of Clinical Periodontology* 2013; 40 (Suppl.14): S113-S134 doi: 10.1111/jcpe.12059.

Teeuw, W.J., Gerdes, V.E.A. & Loos, B.G. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; 33: 421-427 doi: 10.2337/dc09-1378.

Tozzi, M.M., Correia, T.M., Cunha-Correia, A.S., Okamoto, A.C., Ranieri, R.V., Schweitzer, C.M. & Gaetti-Jardim, J.R. Diabetes e doenças periodontais: influência recíprocas. *Arch Health Invest* 2014; 3: (Spec Iss 3): 67-68.

Tunes, R.S., Foss-Freitas, M.C. & Nogueira-Filho, G.R. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc* 2010; 76: a35.

Um, Y., Jung, U., Kim C., Bak, E., Cha, J., Yoo, Y. & Choi, S. The influence of diabetes mellitus on periodontal tissues: a pilot study. *Journal of Periodontal & Implant Science* 2010; 40: 49-55 doi: 10.5051/jpis.2010.40.2.49.

Xiong, X., Elkind-Hirsch, K.E., Vastardis, S., Delarosa, R.L., Pridjian, G. & Buekens, P. Periodontal disease is associated with gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol* 2009; 80(11): 1742-1749 doi: 10.1902/jop.2009.090250.

Yuen, H.K., Onicescu G., Hill, E.G. & Jenkins C. A survey of oral health education provided by certified diabetes educators. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 88(1): 48-55 doi:10.1016/j.diabres.2009.12.015.

Wu, Y., Xiao, E. & Graves, D.T. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *International Journal of Oral Science* 2015; 1-10 doi: 10.1038/ijos.2015.2.