

María Gabriela Sosa Cárdenas

Diabetes Mellitus e Doença Periodontal

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2018

María Gabriela Sosa Cárdenas

Diabetes Mellitus e Doença Periodontal

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2018

Maria Gabriela Sosa Cárdenas

Diabetes Mellitus e Doença Periodontal

Trabalho apresentado à
Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para a
obtenção do grau de Mestre
em Medicina Dentária

Atesto a originalidade do trabalho

(Maria Gabriela Sosa Cárdenas)

Resumo

A diabetes mellitus é uma doença crónica metabólica cada vez mais prevalente, caracterizada pelo excesso de glicose no sangue. Para além das suas complicações clássicas e impacto a nível sistémico, tem vindo também a ser associada à ocorrência da doença periodontal, sendo esta apontada como a sexta complicação da diabetes.

A doença periodontal caracteriza-se pelo conjunto de condições inflamatórias crónicas que causam inflamação gengival, destruição do tecido periodontal e perda óssea alveolar, podendo traduzir-se em perda dentária.

A relação entre a diabetes mellitus e a doença periodontal tem vindo a ser investigada. Vários autores concluíram que a diabetes mellitus é um fator de risco para o desenvolvimento da doença periodontal. Por outro lado, também a doença periodontal, quando presente, pode agravar o controlo glicémico nestes doentes.

Dada a influência bidirecional entre as duas patologias, é importante que as equipas médicas conheçam esta relação, potenciando a prevenção, mas também a monitorização de possíveis complicações.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Doença Periodontal, Periodontite e Citocinas.

Abstract

Diabetes mellitus is an increasingly prevalent chronic metabolic disease outlined by excessive blood glucose. In addition to its classic complications and systemic impact, it has also been associated with the occurrence of periodontal disease, which is said to be the sixth complication of diabetes.

Periodontal disease is characterized by a set of chronic inflammatory conditions that cause gingival inflammation, periodontal tissue destruction and alveolar bone detrition, which can lead to tooth loss.

The relationship between diabetes mellitus and periodontal disease has been investigated in the last few years. Several authors have concluded that diabetes mellitus is a risk factor for the development of periodontal disease. Furthermore, if present, periodontal disease can also aggravate glycemic control in these patients.

Given the bi-directional influence between the two pathologies, it is important that the medical teams recognize this relationship to promote prevention as well as monitoring further complications.

Key words: Diabetes Mellitus; Periodontal disease, Periodontitis and Cytokines.

Dedicatória

Dedico esta dissertação ao meu marido por todo o apoio, a força e o amor incondicional nesta etapa da minha vida.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, que em sua infinita sabedoria colocou força em meu coração para vencer esta etapa de minha vida.

Agradeço ao meu marido, que me deu apoio e incentivo nas horas difíceis, e não me deixou ser vencida pelo cansaço. Obrigada por entender minha ausência em diferentes momentos.

Agradeço aos meus pais, pelo apoio, força e amor incondicional.

Aos meus amigos, agradeço por todo, incentivo, força e apoio incondicional.

Agradeço à universidade, por me proporcionar um ambiente criativo e motivador para os estudos. Sou grata com cada membro do corpo docente, com a direção e a administração desta instituição de ensino.

Índice

Resumo	v
Abstract.....	vi
I. Introdução.....	1
II. Desenvolvimento.....	2
1. Diabetes Mellitus.....	2
1.1. Tipos de Diabetes.....	3
1.2. Sintomas.....	4
2. Doença Periodontal.....	5
3. Mecanismos patogénicos envolvidos na doença periodontal em pessoas com diabetes mellitus	6
III. Discussão.....	10
1. Diabetes Mellitus e Doença Periodontal (Interrelação).....	10
2. Efeito da terapia periodontal na evolução do diabetes	13
IV. Conclusão	15
Bibliografia.....	17

Índice de abreviaturas

AGEs- Produtos finais da glicosilação

DM-Diabetes Mellitus

DP-Doença Periodontal

GSH-Glutationa reduzida

HbA1c-Hemoglobina glicada

IgA-Imunoglobulina A

IgG-Imunoglobulina G

IL-1 β -Interleucina 1 beta

IL-6-Interleucina 6

MMP - metaloproteinase de matriz

OCDE- Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OMS-Organização Mundial de Saúde

PGE2-Prostaglandina 2

PCR- Proteína C reativa

PMNs-Leucocitos Polimorfonucleares

RAGE-Recetor de produtos finais glicosilados

RANKL- Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B

ROS- Espécies reativas do oxigênio

TNF α - Fator de necrose tumoral alfa

I. Introdução

A diabetes mellitus é uma doença crónica metabólica caracterizada pelo excesso de glicose no sangue. Existem dois tipos principais que diferem relativamente à sua fisiopatologia: a diabetes mellitus tipo I, que é uma doença autoimune que causa a perda total da secreção de insulina por destruição das células beta pancreáticas; e a diabetes mellitus tipo II, que se relaciona com a resistência à insulina (Sousa *et al.*, 2016).

A periodontite define-se como uma doença inflamatória e crónica produzida por microrganismos bacterianos num biofilme, caracterizada pela destruição gradual do tecido de suporte dentário, com a consequente perda do ligamento periodontal, destruição óssea, formação de bolsas periodontais, recessões gengivais, que pode até levar à perda do dente (Cabrera, 2015, Soto *et al.*, 2017). A doença periodontal é aumentada por vários fatores de risco. Além desses fatores, qualquer condição médica que desencadeie mecanismos de defesa antibacterianos do hospedeiro, como a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), diabetes e distúrbios de neutrófilos, provavelmente promoverá a doença periodontal. (Kim e Amar, 2006).

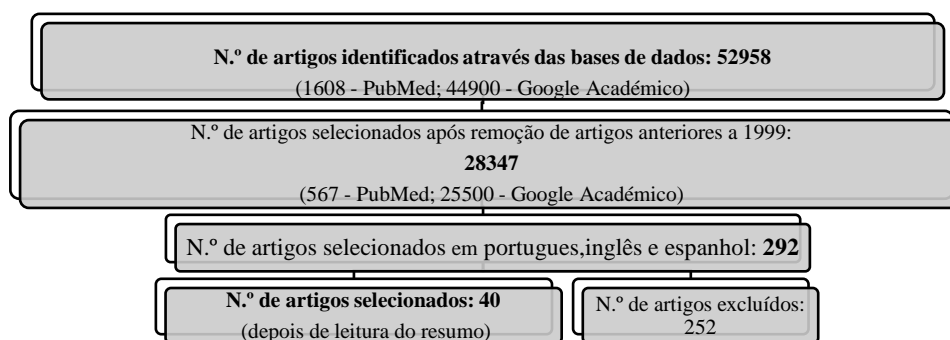
Para além das complicações clássicas da diabetes, como microangiopatia, doenças macrovasculares, retinopatia, nefropatia, neuropatia e retardo na cicatrização, a periodontite foi relacionada como a doença oral mais comum da diabetes (Bailoordurgesh *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2015). Recentemente, têm vindo a aumentar o número de estudos que sugerem uma relação bidirecional entre a diabetes mellitus e a doença periodontal. Assim, a inflamação resultante da doença periodontal tem um efeito no controlo glicémico na diabetes, uma vez que potencia a resistência à insulina; por outro lado, a diabetes pode levar ao agravamento da doença periodontal, potenciando a perda óssea, por proporcionar uma inflamação mais prolongada e uma diminuição da neoformação óssea.

Dada a importância desta relação para a prática clínica, procura-se neste trabalho, através de uma revisão bibliográfica, esclarecer a relação entre as duas patologias e compreender de que forma se influenciam mutuamente.

Para a revisão da literatura utilizada na elaboração desta monografia foram incluídos: (i) apenas artigos científicos; (ii) artigos que relacionassem o diagnóstico de

diabetes mellitus e a ocorrência de doença periodontal; (iii) tivessem sido publicados nos últimos 20 anos; e (iv) estivessem escritos em português, inglês e espanhol. Foram definidos como critérios de exclusão: (i) livros e teses; (ii) artigos que não relacionassem o diagnóstico de diabetes mellitus e a ocorrência de doença periodontal; (iii) tivessem publicação anterior a 1999; e (iv) estivessem escritos noutra língua que não o português, inglês e o espanhol.

A pesquisa foi realizada na base de dados eletrónica Pubmed e Google Académico através de palavras-chave: “diabetes mellitus”, “periondontal disease”, “periodontitis”, “doença periodontal”, “enfermedad periodontal”, “periodontite”, “Cytokines” e “citocinas”. Foram seleccionados 37 artigos, tendo-se feita a recolha da seguinte forma:



II. Desenvolvimento

1. Diabetes Mellitus

A Diabetes Mellitus é uma doença crónica do metabolismo caracterizada por hiperglicemia (i.e., excesso de glicose no sangue), resultante da incapacidade do organismo de produzir insulina ou usar eficazmente produtos derivados da insulina (American Diabetes Association, 2014). A insulina é uma hormona produzida no pâncreas, que transporta glicose da corrente sanguínea para as células dos tecidos alvo onde será utilizada na produção de energia (Silva *et al.*, 2015). Sem esta hormona, a glicose acumula-se na corrente sanguínea e poderá provocar disfunção de estruturas orgânicas como os olhos, rins, coração, vasos sanguíneos e nervos. Está também associada a alterações no metabolismo dos carboidratos, lípidos e proteínas (Silva *et al.*, 2015).

Segundo estimativas, 422 milhões de adultos em todo o mundo tiveram diabetes em 2014 em comparação com 108 milhões em 1980 (Organización Mundial de la Salud, 2016). Para o ano de 2040 estima-se que 642 milhões de pessoas sofrerão desta doença

(Novartis, 2016). O Relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) de 2017 refere que Portugal tinha em 2015 uma taxa de prevalência de diabetes de 9,9% em adultos, encontrando-se acima da média da OCDE que se situa nos 7% (Direção Geral da Saúde, 2017).

Os mecanismos patogénicos envolvidos na diabetes podem relacionar-se com a destruição auto-imune das células beta pancreáticas ou com alterações que se traduzem na resistência à ação da insulina (American Diabetes Association, 2014). Podem ser consequência de uma secreção inadequada de insulina ou de uma fraca resposta à sua ação, podendo os dois fatores coexistir no mesmo doente e sendo por vezes difícil estabelecer qual a causa primária de hiperglicemia (American Diabetes Association, 2014).

O diagnóstico da diabetes é feito com base nos seguintes parâmetros e valores para o plasma venoso: sintomas clássicos da DM; mais uma concentração ocasional de glicose plasmática ≥ 200 mg / dl (ou $\geq 11,1$ mmol / l), o que significa medir a glicemia a qualquer hora do dia; glicemia de jejum ≥ 126 mg / dl (ou $\geq 7,0$ mmol / l), definida como uma ingestão calórica mínima de 8 horas; Glicose de 2 horas ≥ 200 mg / dl (ou $\geq 11,1$ mmol / l), durante um teste de tolerância à glicose. Este teste deve ser realizado conforme descrito pela OMS, usando uma carga de glicose contendo o equivalente a 75 g de glicose anidra dissolvida em água (Bailoordurgesh *et al.*, 2017). Tem também vindo a ser recomendado o uso do teste da hemoglobina glicada (HbA1c) como meio de diagnóstico da diabetes, já que este teste dá uma indicação dos níveis de glicémia dos últimos três meses (American Diabetes Association, 2014). Este teste revela os níveis de glicose no sangue durante a vida dos glóbulos vermelhos, consequentemente, é um bom indicador a longo prazo dos níveis glicêmicos, quando é superior a 6,5%, um paciente é considerado diabético (Braga *et al.*, 2009).

1.1. Tipos de Diabetes

A maioria dos casos podem ser classificados em uma de duas categorias etiopatogénicas: a diabetes tipo I e a diabetes tipo II.

A diabetes tipo I (anteriormente conhecida como diabetes insulino dependente ou juvenil) é uma doença autoimune que provoca a destruição das células beta do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina (Lucier *et al.*, 2018). Nestes doentes há, portanto,

um déficit absoluto na secreção de insulina que pode ser identificado por evidências séricas de processos autoimunes ou por biomarcadores genéticos (American Diabetes Association, 2014). Este tipo de diabetes não está relacionado com hábitos de vida diária ou alimentação, como acontece na diabetes tipo II. Pessoas com este tipo de doença necessitam de terapia para reposição de insulina diária e durante toda a vida já que, sem ela, não conseguem sobreviver. A maioria dos casos é diagnosticada em crianças e adolescentes, mas pode ocorrer durante toda a vida. A variante tipo I representa aproximadamente 5 a 10% das pessoas com diabetes (American Diabetes Association, 2014).

A diabetes tipo II (anteriormente conhecida como diabetes não dependente de insulina ou adulta) é a mais prevalente e resulta da incapacidade do organismo de usar eficazmente a insulina. (Maia, Costa e Silva, 2017). Corresponde do 90-95% de todos os casos tratados na clínica. Este tipo de diabetes não é diagnosticada precocemente porque a hiperglicemia eleva-se gradualmente e torna-se assintomática por um longo tempo. Geralmente está associada a fatores de estilo de vida tais como a falta de exercício, excesso de peso, maus hábitos alimentares e stress, e fatores genéticos. Os tecidos gordurosos têm um papel importante na resistência à insulina. O aumento do nível de ácidos gordos livres na corrente sanguínea inibirá a captação de glicose, a síntese de glicogénio, a glicólise e aumentará a produção de glicose hepática. O tratamento está relacionado a mudanças no estilo de vida, perda de peso e drogas orais e, em casos extremos, a injeção de insulina. Este tipo é observado com maior frequência em adultos, pacientes idosos e, recentemente, há um aumento de casos em faixas etárias mais jovens (Bailoordurgesh *et al.*, 2017).

1.2.Sintomas

Os sintomas normalmente associados à diabetes mellitus são a polidipsia (sede persistente), poliúria (aumento na excreção da urina), polifagia (fome persistente e excessiva), perda de peso e visão turva. Se não for convenientemente tratada e controlada, a diabetes pode originar uma condição aguda conhecida como cetoacidose diabética, ou complicações crónicas como retinopatia com eventual perda de visão ; síndrome nefrótica e consequente falência renal; neuropatia periférica com risco de ulcerações nos pés e possível necessidade de amputação (comumente conhecido como “pé diabético”); neuropatia do sistema nervoso autónomo que pode causar alterações a nível

gastrointestinal, g nito-urinário, cardiovascular e sexual, dislipidemia e incremento das infec es periódicas (American Diabetes Association, 2014).

Além destes sintomas, a diabetes mellitus está também associada a alterac es orais que podem variar de grau leve a mais grave, isso dependerá do tipo de alterac o hiperglicêmica existente, do tratamento e da dura o da doença. Entre as mais observadas estão: diminuic o do fluxo salivar, infec es orais oportunistas, cárie, abscessos apicais, fissuras linguais, saburra, distúrbios de paladar, candidíase, halitose, gengivite, periodontite, hipersensibilidade dentária, alterac o da cicatriza o, entre outras (Barrios *et al.*,2010). A literatura sugere assim que os tecidos orais podem ser afetados de forma semelhante aos outros sistemas do organismo e que uma diabetes mal controlada   um fator de risco para desenvolver doença periodontal (Simpson *et al.*, 2015).

2. Doença Periodontal

A doença periodontal (DP)   uma doença inflamatória cr nica que afeta os tecidos que sustentam e aderem os dentes aos maxilares. Embora causada e mantida por uma infec o bacteriana gram-negativa endógena mista, o início e a progressão da doença são o resultado da resposta inflamatória do hospedeiro. A DP caracteriza-se por inflama o gengival, forma o de bolsa periodontal, perda de inser o de tecido conjuntivo e reabsorc o de osso alveolar, que pode levar   perda dentária (Stanko e Holla, 2014). Para além dos microrganismos referidos, também fatores genéticos e ambientais participam no desenvolvimento da doença (Maia Costa e Silva, 2017).

A doença periodontal tem normalmente início na idade adulta e pode levar anos até manifestar os seus sintomas. Calcula-se que os primeiros estágios da DP afetam 90% da popula o mundial, enquanto a DP grave atinge aproximadamente de 5-15% dos adultos em todo o mundo (Maragkos *et al.*, 2017).

Esta patologia corresponde ao processo inflamatório que ocorre na gengiva como rea o a antigénios bacterianos da placa dentária que se acumulam na margem gengival. Esta placa dentária   constituída por um biofilme composto por bactérias, proteínas e células epiteliais (Alves *et al.*, 2007). Inicialmente, manifesta-se por gengivite, acompanhada de recessão e sangramento gengival. Se não for tratada, poderá evoluir para periodontite. O diagnóstico, contudo, só pode ser feito na fase ativa da doença não sendo

possível prever em quanto tempo ocorrerá a perda de inserção gengival através dos meios de diagnóstico clínico (Alves *et al.*, 2007).

A forma crônica da periodontite é bastante frequente e compreende manifestações como inflamação da gengiva, sangramento, fraca resistência dos tecidos periodontais, perda de inserção gengival, entre outros. A perda de inserção dos tecidos periodontais que suportam e protegem o dente, facilita a acumulação de placa bacteriana e destruição de tecidos, tornando-se propícia a proliferação de microrganismos patogênicos. Pode ainda provocar alterações de estruturas mais profundas, causando a reabsorção das fibras de colagênio e do osso alveolar e uma maior mobilidade e perda dentária (Nuto *et al.*, 2007).

Todos os tipos de doença periodontal estão associados à suscetibilidade do hospedeiro e à presença de microrganismos patogênicos na placa subgengival, especialmente espécies anaeróbias Gram Negativas, que colonizam e proliferam no tecido periodontal. A resposta imune aos patógenos microbianos depende de componentes do sistema imune, tanto inato como adaptativo, que estimulam a produção exagerada de citocinas e contribuem para a inflamação e reabsorção óssea. (Matos *et al.*, 2016).

Como referido anteriormente, a doença inicia-se pela ação de bactérias específicas presentes no biofilme dentário, e progride graças à deficiência no mecanismo de defesa do hospedeiro. Embora seja uma doença que progride lentamente, a destruição do tecido provocada é irreversível. É inicialmente assintomática, traduzindo-se depois em mobilidade dentária, hemorragia e recessão gengival e perda dentária. Começa como uma gengivite na idade jovem e, se não tratada, evolui para uma periodontite destrutiva que progride em função de fatores como a idade, a extensão da perda de inserção óssea, a patogenicidade das bactérias ou a comorbidade com doenças sistêmicas como a diabetes ou o VIH (Nuto *et al.*, 2007).

3. Mecanismos patogênicos envolvidos na doença periodontal em pessoas com diabetes mellitus

A patogênese da doença periodontal é considerada multifatorial e inclui alterações bioquímicas, imunológicas, do tecido conjuntivo, microvasculares e genéticas (Brandão *et al.*, 2011).

Em relação às alterações bioquímicas, inclui-se a glicosilação não enzimática, que produz mediadores inflamatórios, que causam alterações no colagénio e lesões vasculares; também estão incluídas alterações salivares, que promovem o crescimento bacteriano e aumentam a formação de cálculos (Brandão *et al.*, 2011).

Uma ligação crítica em muitas complicações diabéticas é a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que também acontece no periodonto, e os seus efeitos prejudiciais em outros sistemas e órgãos igualmente podem ser evidenciados nos tecidos periodontais (Jindal *et al.*, 2017).

A formação de AGEs começa com a ligação da glicose a certas proteínas através do processo de "glicosilação não enzimática ou reação de Millard". É neste processo que os grupos amino dos aminoácidos que compõem as proteínas reagem com os grupos carbonila da glicose, adicionando radicais de oxigénio e alterando-os em sua estrutura. Esta reação afeta as proteínas estruturais dos tecidos (a molécula mais afetada é o colagénio) e as proteínas circulantes (Sánchez e Alonso, 2002). A acumulação destes compostos ocorre principalmente na pele, rins, artérias e proteínas do sangue e induz alterações marcadas nas células e componentes da matriz celular, afetando a estabilidade do colagénio e estrutura vascular (Alves *et al.*, 2007).

A hiperglicemia resulta ainda no aumento da expressão dos recetores para AGEs, conhecidos como RAGE. O aumento da interação entre os AGEs e os seus recetores, presentes em monócitos, macrófagos células endoteliais e fibroblastos resulta no aumento da secreção do fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina 1 beta (IL-1 β), e interleucina 6 (IL-6) na corrente sanguínea (Cabrera, 2015; Barbosa, 2013). São estes mediadores inflamatórios os que provocam uma transformação do colagénio em compostos menos solúveis, promovendo uma defeituosa cicatrização, são também responsáveis pela ativação dos osteoclastos, que causam degradação óssea, potencializando a progressão da doença periodontal (Barbosa, 2013).

Segundo Preshaw *et al.* (2012) é provável que o acúmulo de AGE nos tecidos periodontais desempenhe um papel no aumento da inflamação periodontal em pessoas com diabetes. A formação de AGEs resulta na produção de ROS e aumenta o stress oxidativo, e as alterações subsequentes que ocorrem nas células endoteliais contribuem para a lesão vascular responsável por muitas complicações da diabetes.

Podemos ainda referir as alterações na qualidade e quantidade saliva que ocorrem nos doentes diabéticos e que afetam a sua saúde oral. As principais alterações na salivação deste grupo de doentes são a hipossalivação e elevação dos níveis de glicose, potássio, cálcio, magnésio, proteínas, alfa-amilase, IgA, IgG e maior atividade da peroxidase. A presença de maior quantidade de glicose presente na saliva e no fluido gengival, estimula o crescimento bacteriano e compromete a capacidade dos fibroblastos de promover a cicatrização. Por outro lado, aumenta também a produção de ácido láctico que se traduz na redução do pH e consequente diminuição da atividade do tampão da saliva – o que favorece o aparecimento da doença periodontal (Alves *et al.*, 2007).

Sob condições de hiperglicemia, tecidos e órgãos que não necessitam de insulina, para introduzir glicose nas células têm um aumento da glicose intracelular com alteração das vias dos polióis, onde a glicose é convertida em sorbitol (poliol) pela ação da enzima aldose-redutase, favorecendo o fenómeno oxidativo nocivo aos tecidos, reduzindo significativamente a produção de glutathione reduzida (GSH). A produção de sorbitol, juntamente com a glicosilação não enzimática, o distúrbio oxidativo e os imunocomplexos, produzirá um grave deterioro circulatório que provocará hipoxia dos tecidos e vasodilatação, potenciando a infeção e a degeneração dos tecidos periodontais. (Díaz *et al.*, 2004; Iughetti *et al.*, 1999).

A formação de AGEs não só intervém na degeneração do colagénio, e na destruição óssea, também produz alterações no sistema imune do hospedeiro. Estas alterações imunológicas levam à persistência das bactérias presentes nas bolsas periodontais e aumentam significativamente a destruição periodontal. (Sánchez e Alonso, 2002; Stanko e Holla, 2014).

A hiperglicemia e a acumulação de AGEs provocam alterações na atividade dos leucócitos polimorfonucleares (PMN's). Este tipo de leucócitos tem um importante papel na manutenção da saúde gengival e periodontal, constituindo o primeiro mecanismo de defesa perante um processo inflamatório. Nos pacientes diabéticos a sua função encontra-se comprometida, promovendo uma diminuição da resistência do hospedeiro. (Alves *et al.*, 2007). Estudos comprovaram defeitos na atividade de leucócitos polimorfonucleares (PMN) em pacientes com diabetes, nos quais há quimiotaxia, aderência e fagocitose alterada. Os PMN's requerem energia para funcionar e esses defeitos podem estar relacionados às alterações metabólicas que ocorrem no diabetes. Foi demonstrado que

pacientes diabéticos com periodontite severa reduziram a quimiotaxia de PMN's em comparação com indivíduos diabéticos com periodontite leve, além disso, a apoptose de PMN's é defeituosa, o que pode levar a um aumento da retenção de PMN's no tecido periodontal, levando a mais destruição tecidual pela liberação permanente de MMP's (metaloproteinases de matriz) metalo e espécies reativas de oxigênio (ROS) (Preshaw *et al.*,2012).

Comparativamente aos indivíduos não-diabéticos, os doentes diabéticos apresentam níveis séricos e salivares de interleucina-1, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e prostaglandina E2 mais elevados. (Alves *et al.*, 2007). Graves e Cochran (2013) relacionam a internleucina-1 com a perda de inserção e reabsorção óssea alveolar na doença periodontal. O TNF- α , por seu turno, induz a apoptose de células produtoras de matriz celular e potencia também a resistência à insulina, contribuindo para um pior controle metabólico na diabetes. (Graves e Cochran, 2013; Sánchez e Alonso,2002). A prostaglandina E2 está associada à vasodilatação, ao aumento da permeabilidade e à reabsorção óssea alveolar (Castro *et al.*,2003).

É importante realçar que as bactérias Gram-negativas possuem lipopolissacarídeos presentes na sua parede bacteriana, que são potentes indutores de mediadores inflamatórios, como o TNF de monócitos e macrófagos, resultando numa resistência à insulina mais grave (Jindal *et al.*, 2017).

O tecido conjuntivo dos diabéticos tem também o seu metabolismo e estrutura comprometidos devido à diminuição do número de fibroblastos, menor síntese de colagénio e elevação do número de plasmócitos. A acumulação de AGE's altera as características funcionais dos constituintes da matriz extracelular, culminando numa maior dificuldade de cicatrização dos tecidos (Alves *et al.*, 2007; Brandão *et al.*, 2011).

Segundo Jindal *et al.* (2017) a acumulação de AGEs provoca um aumento na reticulação do colagénio, como consequência haverá uma redução na solubilidade do mesmo, e diminuição na taxa de renovação, o aumento da atividade das colagenases produz maior degradação do colagénio recém formado que é mais solúvel. Portanto, existirá uma predominância de colagénio modificado, antigo e reticulado.

Também os tecidos vasculares sofrem alterações por ação da hiperglicemia, nos capilares gengivais de pacientes diabéticos, além de existir uma espessura

significativamente maior da membrana basal, haverá rutura, presença de fibras colágenas dentro da membrana e inchaço do endotélio (Jindal *et al.*, 2017). Estas modificações podem contribuir para a gravidade da doença periodontal em pacientes com diabetes mellitus, uma vez que produzirão uma difusão deficiente de oxigénio, uma eliminação pobre de resíduos metabólicos, uma redução na migração de leucócitos e uma difusão insuficiente de fatores humorais (Fajardo *et al.*, 2016).

Devemos ainda considerar a influência de fatores genéticos que possam aumentar a probabilidade de progresso da diabetes mellitus e doença periodontal, bem como o efeito de fatores externos como alterações ambientais e uso de medicamentos que possam alterar a estrutura do tecido conjuntivo periodontal (Brandão *et al.*, 2011).

III. Discussão

1. Diabetes Mellitus e Doença Periodontal (Interrelação)

A diabetes mellitus e a doença periodontal são doenças comuns em todo o mundo, muitas vezes estas patologias podem estar presentes ao mesmo tempo na mesma pessoa. A primeira, consiste numa doença metabólica caracterizada por hiperglicemia enquanto que a segunda consiste numa infeção da cavidade oral que pode estar na origem de respostas inflamatórias do hospedeiro a nível local e sistémico. (Bermudez *et al.*, 2018).

A formação de AGEs, é a base bioquímica para as complicações da diabetes que são o resultado da glicação não enzimática de proteínas ou lípidos numa hiperglicemia prolongada. A acumulação de AGEs aumenta os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como a IL- β e TNF α , que são antagonistas da insulina, além da prostaglandina E-2 (PGE-2), produzindo destruição do tecido conjuntivo. Ao mesmo tempo, a infeção periodontal pode induzir um estado crónico de resistência à insulina, coadjuvando ao ciclo de hiperglicemia e produção de AGEs, aumentando as vias de degradação do tecido conjuntivo. As alterações vasculares nos tecidos periodontais diabéticos torna-os mais vulneráveis às infeções. A redução na produção de colagénio é outra importante alteração, uma vez que este é o componente essencial dos tecidos de sustentação do dente, também existe uma diminuição na produção de saliva, o que favorece o crescimento bacteriano no biofilme (Abreu *et al.*, 2010).

A provável influência do diabetes no início e no desenvolvimento da doença periodontal foi estudada por muitos pesquisadores. Daniel *et al.* (2012) referem que as mudanças estruturais básicas no periodonto diabético são a degeneração dos tecidos e a presença de corpos calcificados dentro e ao redor dos pequenos vasos sanguíneos da gengiva. As mudanças mais notáveis nos diabéticos não controlados são a redução no mecanismo de defesa e maior suscetibilidade a infecção levando à doença periodontal destrutiva. De acordo com a opinião de muitos médicos, os autores referem que a doença periodontal nos diabéticos não segue um padrão consistente. A gengiva com inflamação muito severa, as bolsas periodontais profundas, a perda óssea rápida, a frequência de abscesso periodontal ocorre em pacientes diabéticos com má higiene oral. O aumento e suscetibilidade à infecção reduz a capacidade de cicatrização, o que pode explicar o aumento do nível de destruição periodontal.

A periodontite é considerada uma infecção localizada crônica da cavidade oral que pode desencadear respostas imunes inflamatórias do hospedeiro ao nível local e sistêmico, as infecções periodontais crônicas gram-negativas podem causar um aumento na resistência à insulina e controlo glicémico inadequado. A disseminação sistêmica destes organismos ou dos seus produtos podem induzir bacteremia ou endotoxemia, o que provoca um elevado estado inflamatório e estimula níveis elevados de marcadores inflamatórios séricos. (Bascones *et al.*,2014; Kumar *et al.*,2014; Simpson *et al.*, 2015).

A resposta inflamatória da periodontite, causada pela presença constante de um biofilme subgengival composto de colónias de bactérias caracteriza-se por um aumento da secreção de mediadores inflamatórios que causam a destruição dos tecidos periodontais, juntamente com um aumento paralelo em níveis sistêmicos de tais mediadores, entre os mais estudados são a IL-1 β é, IL-6, PGE 2, TNF α , RANKL, a PCR e as metaloproteinases de matriz. Ambos os tipos de diabetes I e II estão associadas com níveis elevados de marcadores inflamatórios sistêmicos e tem-se demonstrado o mesmo padrão no fluido crevicular (fluxo do sulco gengival) de pacientes com diabetes, que leva ao aumento da inflamação de tecidos periodontais. (Preshaw *et al.*,2012).

A origem da doença periodontal é, no entanto, complexa, relacionando-se com a manutenção do processo inflamatório por ação de agentes bacterianos. A resposta do hospedeiro face à infecção desencadeia a destruição dos tecidos periodontais. A progressão desta doença é influenciada por algumas doenças sistêmicas, como a diabetes mellitus,

que podem agravar a resposta imunológica do hospedeiro e, conseqüentemente, aumentar a destruição periodontal (Silva *et al.*, 2015).

As doenças periodontais e a diabetes mellitus estão intimamente relacionadas e a inflamação é um ator crítico nesta associação. São doenças crônicas com alta prevalência e muitas semelhanças na patobiologia. A diabetes aumenta claramente o risco de doenças periodontais, e mecanismos biologicamente convincentes têm sido demonstrados em abundância. O efeito das doenças periodontais sobre o controle glicêmico da diabetes e os mecanismos pelos quais isso ocorre é menos claro. É provável que as doenças periodontais possam intervir como iniciadores da resistência à insulina de maneira muito semelhante à obesidade, agravando o controle glicêmico. Mais pesquisas são necessárias para esclarecer este aspecto da relação entre doenças periodontais e diabetes (Kumar *et al.*, 2014).

Em 2012, Boyd, Giblin e Chadbourn examinaram a literatura existente para recolher evidências que apoiam o sistema bidirecional da relação entre Diabetes mellitus e doença periodontal. Depois de analisarem artigos recolhidos de várias bases de dados, incluindo a Pubmed, como o presente estudo, referiram que a literatura sugere que os indivíduos com Diabetes mellitus tipo 2 parecem ter 2,6 a 4 vezes maior risco para doença periodontal mais severa do que aqueles sem diabetes.

Na mesma linha, Stanko e Holla (2014) fizeram uma revisão da literatura sobre doença periodontal em diabéticos e concluíram que os artigos recolhidos mostravam fortes evidências de associação entre diabetes mellitus e doença periodontal inflamatória. Salientam que o tratamento periodontal melhora o controle glicêmico em diabéticos tipo 2 e o controle da infecção periodontal não é importante apenas para a saúde oral, mas também pode melhorar a saúde geral.

Também Jindal *et al.* (2017) referem que a associação entre diabetes mellitus e a doença periodontal está bem estabelecida. O diabetes está associado a uma maior incidência e progressão da periodontite, e a infecção periodontal está associada ao controle glicêmico insuficiente em pacientes diabéticos. Embora o tratamento da infecção periodontal em diabéticos seja claramente um componente valioso da saúde oral, ele também pode desempenhar um papel importante no estabelecimento e manutenção do controle glicêmico.

Os indivíduos diabéticos tendem a ter uma maior prevalência, formas mais graves e maior progressão da doença periodontal quando comparados com indivíduos não-diabéticos. Há estudos que mostram uma melhoria nos parâmetros clínicos e imunológicos da periodontite e no controlo glicémico na diabetes de longa duração após o tratamento da doença periodontal. Além disso, evidências científicas confirmam que um pior controlo glicémico contribui para um agravamento da condição periodontal (Bascones *et al.*,2014).

Pode-se assim concluir que os diabéticos apresentam uma resistência diminuída aos processos infecciosos, fazendo com que a destruição dos tecidos periodontais seja mais rápida que em indivíduos saudáveis. Nestes doentes, o filtrado inflamatório é de maior intensidade e duração, o que aumenta a reabsorção óssea e dificulta a reparação do tecido. Este estado inflamatório aumentado pode refletir-se assim no aumento sérico de substâncias que induzem resistência à insulina, o que constituiu uma possível explicação para a influência bidirecional entre a diabetes mellitus e a doença periodontal.

2. Efeito da terapia periodontal na evolução do diabetes

Na doença periodontal, o tratamento realizado visa reduzir o número de agentes patogénicos, reduzindo a inflamação periodontal que serve como fonte crónica de bactérias e mediadores inflamatórios. Estes agentes patogénicos estão associados a alterações do metabolismo da glicose e estão também relacionados com a resistência à insulina, como referido anteriormente. Deste modo, o tratamento periodontal pode permitir restaurar a sensibilidade à insulina e ajudar também no controlo glicémico.

Neste sentido tem vindo a crescer o número de estudos que exploram a eficácia do tratamento periodontal no controlo metabólico e várias meta-análises têm vindo a confirmar que este tipo de tratamento resulta numa redução dos níveis hemoglobina glicada.

Janket *et al.* (2005) referem dez estudos com a intervenção numa população de 456 doentes onde os autores registaram uma redução em 0,66% dos níveis de hemoglobina glicada face ao tratamento periodontal. Darre *et al.* (2008) numa meta-análise com nove estudos, envolvendo 485 pacientes, referem uma redução dos níveis em 0,46%. Ainda Teeuw, Gerdes e Loos (2010), com uma meta-análise com cinco estudos envolvendo 371 doentes reportaram uma redução média de 0,40% nos níveis de HbA1c,

com um follow-up de 3 e 9 meses depois do tratamento. Marigo et al. (2011) estudaram a reduzida propagação da doença periodontal em doentes com diabetes, mostrando como a higiene e o controlo profissional e domiciliário poderiam levar a uma redução da doença periodontal. Os resultados preliminares mostraram redução da HbA_{1c} em pacientes diabéticos, submetidos a tratamento periodontal com tratamento de desinfeção.

Importa ainda referir que o tratamento periodontal não cirúrgico, para além de parecer resultar em melhorias a nível do controlo glicémico na diabetes, é um tratamento simples que não tem interações indesejadas com a medicação tomada habitualmente por estes doentes. Consiste normalmente em romper a película de biofilme, controlando a ação dos agentes patogénicos e permitindo assim que o hospedeiro restabeleça a sua saúde periodontal. Contudo, não só o tratamento não-cirúrgico parece ser eficaz: o tratamento cirúrgico revela-se também promissor no que diz respeito à melhoria da inflamação sistémica e melhor controlo glicémico (Preshaw *et al.*,2012).

No seu trabalho de revisão, Preshaw *et al.* (2012), demonstram que o tratamento periodontal do tipo cirúrgico teve efeitos positivos em pacientes diabéticos que foram submetidos a pelo menos uma cirurgia periodontal. Este grupo de doentes, apresentava níveis de hemoglobina glicada cerca de 0,25% mais baixos que os pacientes não intervencionados.

Por outro lado, Preshaw *et al.* (2012) sugerem que, ao tratarmos a inflamação periodontal, podemos melhorar também o controlo metabólico, tendo sido relatadas reduções nos níveis de hemoglobina glicada de aproximadamente 0,4%.

Em vários estudos controlados em humanos, há evidências de que o tratamento periodontal bem-sucedido reduz os níveis circulantes de PCR e TNF- α em pessoas diabéticas. Não existem estudos sobre o impacto da terapia periodontal de sucesso a longo prazo nos mecanismos envolvidos nas complicações desta patologia (Sanz et al.,2018).

A literatura sugere ainda que doentes diabéticos com um bom controlo metabólico respondem de forma igualmente eficaz ao tratamento periodontal como os não-diabéticos. Para além disso, doentes com um controlo metabólico deficiente mostram poucas melhorias e bastantes recidivas face ao tratamento periodontal.

Embora os mecanismos através dos quais o tratamento periodontal tem influência no controlo metabólico não estejam ainda bem estabelecidos, Preshaw *et al.* (2012) referem que poderá estar relacionado com a redução da inflamação sistémica após o tratamento.

IV. Conclusão

A Diabetes Mellitus e a Doença Periodontal são duas doenças crónicas cada vez mais comuns e emergentes a nível mundial e com um grande impacto na qualidade de vida, longevidade e gastos na saúde das populações afetadas.

A literatura científica confirma que existe uma forte associação entre as duas doenças sendo que a diabetes mellitus é um fator de risco significativo para a doença periodontal, com maior risco quando o controlo glicémico é baixo. Por outro lado, a progressão e a gravidade, da doença periodontal, poderá potenciar a resistência à insulina e levar ao agravamento do controlo glicémico.

A melhoria do controlo glicémico surge como uma forma de reduzir o risco e a severidade da doença periodontal associada à diabetes. Evidências emergentes sugerem também que o tratamento da inflamação periodontal não é apenas importante para a manutenção saúde oral, mas também para a melhoria do controlo metabólico dos doentes diabéticos.

Os resultados desta revisão bibliográfica indicam-nos a importância que a saúde oral pode ter na saúde sistémica e a importância que o médico dentista pode ter no diagnóstico e tratamento de doentes crónicos, como os doentes diabéticos. É também importante envolver a equipa de saúde oral no acompanhamento deste tipo de doentes, controlando e minimizando a doença periodontal.

Assim, e dada a influência bidirecional entre a diabetes e a doença periodontal, as equipas médicas devem ser conhecedoras desta relação, potenciando a prevenção, mas também monitorização de possíveis complicações. Também os próprios doentes que sofram de doença periodontal ou diabetes, devem ser informados desta relação.

Bibliografia

Abreu, L. M. G., Lopes, F. F., Pereira, A. D. F. V., Pereira, A. L. A., & Alves, C. M. C. (2010). DOENÇA PERIODONTAL E CONDIÇÕES SISTÊMICAS: MECANISMOS DE INTERAÇÃO/Periodontal disease and systemic conditions: mechanisms of interactions. *Revista de Pesquisa em Saúde*, 11(2). Pp.52-55

Alves, C., Andion, J., Brandão, M., e Menezes, R. (2007). Mecanismos patogénicos da doença periodontal associada ao diabetes melito. *Arq Bras Endrocrinol Metab*, 51(7), pp. 1050-1057.

American Diabetes Association (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 37 (1), pp. 81-90.

Barbosa, K. (2013). A complexa relação entre diabetes mellitus e doenças periodontais. *Clínica e Pesquisa em Odontologia-UNITAU*, 5(1), pp. 65-71.

Bailoordurgesh, N., Hani, A. T., MohemadR, N., Bassuoni, M. W., Al Shamrani, A., e Al-Thomali, Y. (2017). The Bi-Directional Relationship between Diabetes Mellitus And Periodontal Disease A Structured Review And Contemporary Concepts. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 16(5), pp. 81-86.

Barrios, M., Ceballos, Y., Velazco, N., León, M. D. L. Á., & Pabón, A. (2010). Manifestaciones bucales más frecuentes en pacientes diabéticos atendidos en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. *Acta Odontológica Venezolana*, 48(4), pp. 1-6.

Basones-Martínez, A., Muñoz-Corcuera, M. e Bascones-Ilundain, J. (2014). Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin (Barc)*, pp. 1-5.

Braga, S., Braga, D., e Soares, S. (2009). Diabetes mellitus e periodontite—um caso de saúde oral. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 50(2), pp. 111-117.

Bermudez-Nuñez, Y. I., Avila-Pérez, Y., Bermudez-Nuñez, M. A., Peña-Nuñez, L. A., & Ramírez-Abreu, Y. (2018). Efectividad de una intervención en pacientes diabéticos con enfermedades periodontales y factores asociados. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 43(1).

Boyd, L., Giblin, L., e Chadbourn, D. (2011). Bidirectional relationship between diabetes mellitus and periodontal disease: State of the evidence. *Can J Dent Hygiene* 46(2), pp. 93-102.

Brandão, D., Silva, A., e Penteado, L. (2011). Relação bidirecional entre a doença periodontal e a diabetes mellitus. *Odontol. Clín.-Cient.*, 10 (2), pp. 117-120.

Cabrera, V. (2015). Diabetes y su impacto en los tejidos periodontales. *Rev. chil. endocrinol. diabetes*, 8(2), pp. 63-69.

Castro, C. E., Koss, M. A., e López, M. E. (2003). Marcadores bioquímicos de la enfermedad periodontal. *Med Oral*, 8, pp. 322-328.

Daniel, R., Gokulanathan, S., Shanmugasundaram, N., Lakshmigandhan, M. e Kavin, T. (2012). Diabetes and periodontal disease. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4(2), S280-S283.

Darre, L., Vergnes, J., Gourdy, P., Sixou, M. (2008) Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab*, 34, pp.497–506

Díaz-Flores, M., Baiza-Gutman, L. A., Ibáñez-Hernández, M. Á., Pascoe-Lira, D., Guzmán-Greenfel, A. M., & Kumate-Rodríguez, J. (2004). Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica. *Gaceta médica de México*, 140(4), pp. 437-447.

Direção-Geral da Saúde (2017). Programa nacional para a diabetes.

Fajardo Puig, M. E., Rodríguez Reyes, O., Hernández Cunill, M., & Mora Pacheco, N. (2016). Diabetes mellitus y enfermedad periodontal: aspectos fisiopatológicos actuales de su relación. *MediSan*, 20(6), pp. 845-850.

Graves, D., e Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*, 74(3), pp. 391-401.

Iughetti, L., Marino, R., Bertolani, F., Bernasconi, S. (1999). Oral health in children and adolescents with IDDM – a review. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 12, pp. 603-10.

Kim, J., e Amar, S. (2006). Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology*, 94(1), pp. 10-21.

Kumar, M., Mishra, L., Mohanty, R., & Nayak, R. (2014). Diabetes and gum disease: the diabolic duo. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 8(4), pp. 255-258.

Janket, S., Wightman, A., Baird, A., Van Dyke, T., e Jones J. (2005) Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res*, 84, pp.1154–1159.

Jindal, A., Agarwal, N., Sakalle, D. e Pippal, D. (2017). Diabetes Mellitus and Periodontitis: A two Way Relationship. *People's Journal of Scientific Research* 10(2), pp. 91-94.

Lucier J, Weinstock RS. (2018). Diabetes Mellitus, Type 1. [Updated 2018 May 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponível em: <https://europepmc.org/books/NBK507713;jsessionid=1E1DBB3DE484894308DD481D536AE2A7>

Maia, M., Costa, G., e Silva, K. (2017). Associação entre diabetes mellitus e doença periodontal. *Revista Intercâmbio*, X, pp. 181-197.

Maragkos, P., Kaima, A., & Ioannis Kyriazis, M. D. (2017). The Interaction between Diabetes and Periodontal Disease. *International Journal of Caring Sciences*, 10(2), pp. 1104.

Marigo, L., Cerreto, R., Giuliani, M., Somma, F., Lajolo, C. e Cordaro, M. (2011). Diabetes mellitus: biochemical, histological and microbiological aspects in periodontal disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 15, pp. 751-758.

Matos, M. G., Israel, A., Billet, E., e Garrido, R. (2016). Citocinas pro-inflamatorias en la enfermedad periodontal experimental: Efecto del valsartan. *Revista Facultad de Farmacia*, pp. 19-27.

Novartis (2016) En el año 2040 se alcanzarán los 642 millones de pacientes con diabetes en el mundo. Disponível em <https://www.novartis.es/noticias/media-releases/en-el-ano-2040-se-alcanzaran-los-642-millones-de-pacientes-con-diabetes-en>. [Consultado em 10-11-2018]

Nuto, S., Nations, M.N, Costa, Í. (2007). Aspectos culturais na compreensão da periodontite crônica: um estudo qualitativo. *Cad. Saúde Pública*, 3, pp. 681- 690.

Organización Mundial de la Salud (2016) Informe mundial sobre la diabetes: Resumen de orientación. Disponível em < <https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>>. [consultado em 10-11-2018]

Preshaw, P., Alba, A., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Markrilakis, K., e Taylor, R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, 55(1), pp. 21-31.

Sánchez, J. A., & Alonso, M. S. (2002). Diabetes y periodontitis: Patogenia de una relación bidireccional. *Periodoncia y Osteointegración*, 12(3), pp. 201-212.

Sanz, M., Ceriello, A., Buysschaert, M., Chapple, I., Demmer, R., Graziani, F., Vegh, D. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology* 45, pp. 138-149.

Silva, L., Tenório, J., Gurgel, B., Galvão, H., e Freitas, R. (2015). Associação bidirecional entre diabetes mellitus e doença periodontal: uma revisão. *UNINGÁ Review*, 24(1), pp. 71-74.

Simpson, T., Weldon, J., Worthington, H., Needleman, I., Wild, S., Moles, D., Stevenson, B., Furness, S., e Iheozor-E, Z. (2015). Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Reviews Cochrane Database of Systematic*, pp. 11.

Soto, F. E. A., Morales, F. J. S., Anaya, Y. B., & García, Z. F. (2017). Periodontitis una enfermedad multifactorial: Diabetes Mellitus. *Revista Iberoamericana de las Ciencias de la Salud: RICS*, 6(11), pp. 61-86.

Sousa, A., Albernaz, A., & Sobrinho, H. (2016). Diabetes Melito tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos. *Universitas: Ciências da Saúde, Brasília*, 14 (1), pp. 53-65.

Stanko, P. e Holla, L. (2014). Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 158(1), pp. 35-38.

Tan, W., Tay, F., Lim, L. (2006). Diabetes as a risk factor for periodontal disease: Curent Status and future consideration. *Annals Academy of Medicine*, 35(8), pp. 571-581.

Teeuw, W., Gerdes, V., e Loos, B. (2010) Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 33, pp. 421-427.