

Elsa Filipa Batista Alcobaça

Relação entre Doença Periodontal e Diabetes

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Relação entre Doença Periodontal e Diabetes

Elsa Filipa Batista Alcobaça

Relação entre Doença Periodontal e Diabetes

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Elsa Filipa Batista Alcobaça

Relação entre Doença Periodontal e Diabetes

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

RESUMO

Introdução: A diabetes é uma patologia sistémica associada a uma elevação crónica dos níveis de glicose. É causada por uma absoluta, ou relativa, falta de insulina devido a uma insuficiente produção pelo pâncreas ou uma deficiência da sua ação no organismo. Uma das complicações da condição diabética é a doença periodontal (Correia et alii, 2010), verificando-se que indivíduos com diabetes mellitus têm um elevado risco de sofrerem de doença periodontal (Almeida et alii, 2006). Na verdade, não é só a prevalência da doença periodontal que está aumentada em indivíduos diabéticos, também a sua progressão e severidade é mais rápida e agressiva (Almeida et alii, 2006). No entanto, o inverso é igualmente verdade. Os indivíduos com doença periodontal não tratada têm também um pior controlo dos níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c). A relação entre ambas as doenças parece ser bidirecional, mas será que o tratamento da doença periodontal tem efetivamente um efeito positivo sobre o controlo glicémico?

Objetivo: Avaliar a relação entre a diabetes e a doença periodontal, incidindo particularmente sobre o possível efeito da terapia periodontal no controlo glicémico de doentes diabéticos.

Materiais e Métodos: Realizou-se uma pesquisa bibliográfica recorrendo à base de dados da PUBMED e da b-ON, dando-se especial ênfase a revisões sistemáticas e a meta-análises. Apenas foram pesquisados artigos em inglês e em português, não tendo sido empregues quaisquer limites temporais.

Resultados/conclusões: Após a análise da literatura pode-se concluir que a terapia periodontal tem, de facto, um efeito benéfico sobre o controlo glicémico em particular de diabéticos tipo 2. Ficou ainda claro que a promoção de saúde oral em pacientes diabéticos é de extrema importância. No entanto, mais estudos são necessários.

Palavras-chave: diabetes mellitus, doença periodontal, relação bidirecional, tratamento periodontal

ABSTRACT

Introduction: Diabetes is a systemic condition in which there is a chronic increase of glucose levels caused by an absolute or relative lack of insulin due to insufficient production by the pancreas or a deficiency of their action in the body. One of the complications of the diabetic condition is the periodontal disease (Correia et alii, 2010). The periodontal disease is considered the sixth complication of diabetes and is well documented in the literature that individuals with diabetes mellitus have a high risk of suffering from periodontal disease (Almeida et alii 2006). In fact, it is not only the prevalence of the periodontal disease that is increased in diabetic patients, but also its progression and severity is faster and more aggressive (Almeida et alii, 2006). However, the converse is also true – individuals with periodontal untreated disease have also a poorer control of HbA1c levels. The relationship between both diseases seems to be bidirectional, but does the treatment of periodontal disease have a positive effect on glycemic control? In an attempt to elucidate this relationship it was made a review of concepts, prevalence, association mechanisms and analysis of systematic reviews and meta analyses.

Objective: With this literature review was intended to emphasize the relationship between diabetes and periodontal disease, in particular the effect that periodontal therapy has on glycemic control .

Materials and Methods: In addition to the use of literary works , to carry out this literature appealed to the database PubMed and b -ON getting 41 studies. Of the 41 studies, only 7 were used. Complementing used to further a study published in the journal Periodontology . Thus, we used eight studies in this work, all systematic review and meta- analysis.

Results/Conclusions: After review of literature it can be concluded that periodontal therapy have in fact an effect on glycemic control in particular diabetes type 2. It was also clear that the promotion of oral health in diabetic patients is extremely important.

Keywords: diabetes mellitus, periodontal disease, a two-way relationship, periodontal treatment

Ao meu Pai, *In Memoriam*

À minha mãe Elsa Batista, à minha segunda mãe, avó Maria Joaquina, ao meu
avô.

e ao meu querido e especial namorado, Tiago Moutinho

Aos meus Amigos

AGRADECIMENTOS

Desejo agradecer a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, me incentivaram e colaboraram na realização deste trabalho. Para a realização deste trabalho muitas pessoas contribuíram e a elas devo este meu trabalho, pois cada uma delas contribuiu de uma pequena forma para que isto fosse possível.

À Professora Doutora Patrícia Almeida Santos agradeço toda a confiança que depositou em mim, a orientação superior e a amizade e carinho que sempre me dedicou, quer na orientação deste trabalho quer no decorrer destes 5 anos de curso.

À Professora Gabriela Pereira agradeço a amizade, dedicação, estímulo e ajuda que nunca esquecerei.

Ao coordenador do curso, Prof. Doutor Carlos Silva pelo carinho com que sempre me recebeu e pelo apoio imprescindível que me deu numa das piores fases da minha vida.

Ao Tiago Emanuel Magalhães Lopes Moutinho de Carvalho, por ter sido um grande amigo, um grande conselheiro e o melhor namorado de sempre. Sem ti, os meus sonhos não seriam realizados.

Ao Cláudio Adriano, À Mariana Costa, Ao João Vitorino, À Ana Judite e um agradecimento especial ao meu binómio Miguel Ferreira, porque para além de colegas excepcionais, são grandes amigos que ficarão para sempre na minha memória e no meu coração. A vocês um grande obrigado por tudo!

A minha mãe que há uns anos para cá tem feito o papel de mãe e pai com distinção. Amo-te mãe.

Aos meus avós, Maria Joaquina e Inácio Triguinho, sem vocês este caminho teria sido muito difícil se não mesmo impossível. Obrigada pelo vosso amor, carinho e dedicação.

Aos meus tios, que apesar de longe estão sempre presentes nos momentos mais marcantes da minha vida.

A todos os Professores da Faculdade de Ciências da Saúde.

Ao pessoal do corpo não docente da UFP, em particular da Faculdade de Ciências da Saúde.

ÍNDICE GERAL

Índice de figuras.....	xiii
Índice de quadros.....	xiv
Índice de tabelas.....	xv
Abreviaturas e siglas.....	xvi
 I. INTRODUÇÃO.....	 1
 II. ENQUADRAMENTO TEÓRICO.....	 2
1. Doença Periodontal.....	2
1.1. Definição (conceitos gerais e prevalência).....	2
1.2. Manifestações da doença periodontal.....	4
1.3. Classificação das doenças periodontais.....	5
1.4. Etiologia e Patogénese.....	7
 2. Diabetes Mellitus.....	 9
2.1. Evolução histórica.....	9
2.2. Classificação e formas de apresentação.....	10
2.2.1. Diabetes tipo 1.....	10
2.2.2. Diabetes tipo 2.....	11
2.2.3. Diabetes gestacional.....	12
2.2.4. Outros tipos de diabetes.....	13
2.3. Prevalência e incidência.....	13
2.4. Patogenia e fisiopatologia.....	15
2.5. Critérios de diagnóstico.....	16
2.6. Complicações sistémicas e orais da diabetes mellitus.....	18
2.6.1. Complicações sistémicas da diabetes mellitus.....	18
2.6.1.1. Suscetibilidade a infeções.....	18
2.6.1.2. Microangiopatia.....	19
2.6.1.3. Macroangiopatia.....	20
2.6.1.4. Neuropatia diabética	20
2.6.2. Complicações orais da diabetes mellitus.....	20
2.6.2.1. Cárie dentária.....	21

2.6.2.2. Halitose.....	21
2.6.2.3. Lesões dos tecidos orais.....	22
2.6.2.4. Sialose de glândulas salivares.....	22
2.6.2.5. Xerostomia e Hipossalivação.....	23
2.6.2.6. Neuropatia da cavidade oral.....	23
3. Doença periodontal como fator de risco para doenças sistémicas.....	23
3.1. Teorias que sustentam a relação (bases biológicas).....	24
III. MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
IV. RESULTADOS.....	30
Efeito do tratamento periodontal no controlo glicémico.....	30
V. DISCUSSÃO.....	35
VI. CONCLUSÃO.....	41
BIBLIOGRAFIA.....	43
ANEXOS.....	I

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Prevalência da Diabetes. Direção Geral de Saúde. [Em linha]. Disponível em << <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes.aspx>>>. [Consultado em 23-03-2015].

Figura 2 – Incidência da Diabetes em Portugal. Direção Geral de Saúde. [Em linha]. Disponível em << <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes.aspx>>>. [Consultado em 23-03-2015].

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 – Características clínicas de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 e Diabetes Mellitus tipo 2

Quadro 2 – Critérios para o diagnóstico da diabetes

Quadro 3 - “*Guidelines*” no atendimento dentário do paciente diabético

Quadro 4 (Anexo I) - Classificação das Doenças Periodontais da Academia Americana de Periodontologia, 1989

Quadro 5 (Anexo I) - Classificação das doenças periodontais, segundo Ranney 1993

Quadro 6 (Anexo II) - Classificação das doenças periodontais, 1999

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.....	Anexo IV
---------------	----------

ABREVIATURAS E SIGLAS

AGE- *Advanced glycated end-products*

CCT- *Controlled clinical trial*

DM- Diabetes mellitus

DM1- Diabetes mellitus tipo 1

DM2- Diabetes mellitus tipo 2

DMG- Diabetes mellitus gestacional

DP- Doença periodontal

DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crônica

IA2 e IA2B- Antifosfatase da tirosina

IC- Intervalo de confiança

IL-1- Interleucina 1

IL-4- Interleucina 4

IL-6- Interleucina 6

IL-8- Interleucina 8

IL-10- Interleucina 10

IL β - Interleucina β

GAD- Descarboxilase do ácido glutâmico

HbA1c- Hemoglobina glicosilada

LPS- Lipopolissacarídeos

MA- Meta-análise

MPM- Metaloproteinases

n- Amostra

p- Menor nível de significância com que não se rejeita a hipótese nula

PCR- Proteína C-reativa

PG- Prostaglandina

PGE₂- Prostaglandina E₂

RAGE- *Receptor for advanced glycated end-products*

RAR- Raspagem e alisamento radicular

RCT- *Randomized clinical trial*

RS- Revisão sistemática

TNF α - Fator de necrose tumoral

TTOG- Teste de tolerância oral da gli

I. INTRODUÇÃO

A periodontite apresenta-se como uma doença infecciosa, de carácter multifatorial, induzida pela acumulação de placa bacteriana, sob a forma de biofilme, nos tecidos duros e moles que suportam as peças dentárias. Se não for instaurado o tratamento adequado, a evolução desta patologia pode levar à destruição dos tecidos periodontais, o que, numa fase tardia, pode resultar na perda de dentes (Boillot et alii, 2011).

Por sua vez, a diabetes mellitus define-se como uma doença de etiologia multifatorial caracterizada por hiperglicemia, decorrente da deficiência e/ou incapacidade da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas. A longo prazo, a hiperglicemia pode provocar danos, disfunção e falência de órgãos, especialmente ao nível do sistema renal, do sistema nervoso, a nível oftalmológico, de coração e vasos sanguíneos (Ferreira e Vannucci, 2003).

Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado uma relação bidirecional entre a condição periodontal e a diabetes mellitus (Gurav, 2012), sugerindo uma possível associação moderada entre as duas patologias.

O objetivo deste trabalho de revisão bibliográfica foi avaliar a possibilidade de associação entre a diabetes mellitus e a doença periodontal, tendo como particular propósito verificar se a diabetes mellitus pode ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento da patologia periodontal, bem como se a patologia periodontal pode ser considerada um fator de risco para o controlo da diabetes mellitus. Pretendeu-se igualmente compreender os mecanismos subjacentes a esta associação e, acima de tudo, avaliar se a terapia periodontal tem efeito sobre o controlo glicémico de doentes diabéticos. Para tal, realizou-se uma pesquisa bibliográfica recorrendo à base de dados da PUBMED e da b-ON, dando-se especial ênfase a revisões sistemáticas e a meta-análises. Apenas foram pesquisados artigos em inglês e em português, não tendo sido empregues quaisquer limites temporais. Utilizando diferentes conjugações das seguintes palavras-chave “*diabetes mellitus*”, “*periodontal disease*”, “*a two-way relationship*” e “*periodontal treatment*” obtiveram-se inicialmente 41 artigos. Desses 41, apenas 7

revelaram interesse para este trabalho. Para além destes 7 artigos foi ainda selecionado 1 outro perfazendo um total de 8 artigos. Complementou-se ainda esta pesquisa com o recurso a obras literárias de interesse.

O meu particular interesse em fazer uma tese nesta área assenta em dois fortes pilares. Primeiro, porque a Periodontia é uma área que me desperta bastante interesse. O segundo pilar assenta no facto de dois familiares possuírem a doença, sendo um portador de diabetes mellitus tipo1 e outro de diabetes mellitus tipo 2.

II. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

1. Doença Periodontal

1.1. Definição (Conceitos Gerais e Prevalência)

A doença periodontal (DP) é uma infecção crónica (Itamar, 1996), produzida essencialmente por bactérias gram negativas, presentes nas superfícies dentárias e no interior do sulco gengival ou da bolsa periodontal (Lindhe et alii, 2005). É atualmente considerada a segunda maior causa de patologia dentária na população humana de todo o mundo (Almeida et alii, 2006).

A expressão DP é usada para designar, genericamente, um conjunto de manifestações patológicas que afetam o periodonto ou as estruturas de suporte funcional dos dentes (Lindhe et alii, 2005) podendo, de uma forma genérica, dividir-se em gengivite e periodontite. A gengivite define-se como uma inflamação restrita da gengiva, em que, apesar das alterações patológicas, o epitélio de união se mantém unido ao dente, não havendo perda de inserção (Brandão et alii, 2011).

A periodontite, por sua vez, é uma inflamação dos tecidos de suporte dos dentes, causada por microrganismos específicos ou grupos de microrganismos específicos. Ocorre quando as alterações patológicas verificadas na gengivite progridem até haver destruição do ligamento periodontal e do osso alveolar, havendo migração apical do epitélio de união com formação de bolsas, retração gengival ou ambas (Brandão et alii, 2011).

Já na década de 60, Sherp fez uma pesquisa bibliográfica de alguns estudos que incidissem na prevalência de doença periodontal e chegou às seguintes conclusões: 1) a patologia periodontal é um problema de saúde pública a nível mundial que afeta a maioria da população adulta depois dos 35 - 40 anos de idade; 2) a doença começa por se manifestar como uma gengivite que, se não tratada pode evoluir para doença periodontal destrutiva; 3) mais de 90% das variações de severidade da doença periodontal na população podem explicar-se pela idade e pela higiene bucal (Papapanou e Lindhe, 2015).

Atualmente estima-se que na maioria da população adulta, cerca de 3 em cada 4 pessoas sejam portadoras de doença periodontal. A gengivite afeta quase toda a totalidade da população quer infantil, quer adulta. A Periodontite, por outro lado, afeta quase um em cada dois adultos com mais de 35 anos. No entanto, somente 10% da população sofre das formas mais severas de doença periodontal (Ribeiro, 2015, cit *in*. SPPI 2015).

1.2. Manifestações da doença periodontal

As duas formas de apresentação da DP, como referido anteriormente, são a gengivite e a periodontite, distinguindo-se através de características clínicas, histológicas e radiológicas.

No que à gengivite concerne, do ponto de visto clínico, podemos considerar como sintomas característicos da doença as alterações de cor da gengiva - de um rosa pálido para uma cor mais avermelhada/azulada, a presença de edema tanto coronal como buco/lingual, a formação de pseudo-bolsas periodontais, as alterações de forma e a perda de consistência/textura da gengiva e a presença de hemorragia à sondagem. Os pacientes queixam-se geralmente de halitose e de hemorragia espontânea ou durante a escovagem e ainda, em alguns casos, de dor (Claffey, 1989).

Histologicamente, após a exposição aos microrganismos presentes na placa bacteriana, ocorrem alterações no complexo vascular gengival, no conteúdo celular do tecido conjuntivo e no epitélio juncional. Estas alterações são na sua grande maioria responsáveis pelas alterações clínicas descritas acima (Egelberg, 1996, cit. *in* Lindhe 2005).

De acordo com Genco et alii, (1996), radiologicamente, não existem achados que indiquem perda de suporte ósseo (cit. *in* Sallum et alii, 2003). No entanto, histologicamente o epitélio juncional apresenta um infiltrado de leucócitos migratórios e até 70% do volume da região afetada, pode ser constituída por bactérias e pelos seus produtos, entre estes, produtos celulares, fluídos e moleculares resultantes da lesão

inflamatória estabelecida no tecido conjuntivo subjacente. Estas alterações no epitélio juncional, associadas às alterações vasculares (dilatação de vasos, aumento de número de vasos e alterações de permeabilidade das paredes dos vasos), são as responsáveis pela hemorragia à sondagem (Page e Schroeder, 1976, cit. *in* Claffey, 1989).

Por seu lado, a periodontite, caracteriza-se clinicamente por um aumento da profundidade clínica da bolsa periodontal, pela perda do nível de inserção periodontal, por inflamação dos tecidos e por vezes pela presença de hemorragia à sondagem. A avaliação radiológica indica uma perda de suporte de ósseo em todos os casos de periodontite, agravando-se essa perda com a severidade da doença (Lindhe et alii, 1999, cit *in* Sallum et alii, 2003). Histologicamente, abaixo do epitélio juncional e em sentido apical, nota-se a presença de uma área de fibras de colagénio destruída, preenchida por células inflamatórias e pelo edema. À semelhança do que acontece na gengivite, há alterações ao nível dos vasos que, por sua vez, são responsáveis clinicamente pela hemorragia à sondagem (Sallum et alii, 2003).

A interrupção do epitélio juncional concomitante com a penetração de bactérias e/ou dos seus produtos tóxicos pode ser considerado o ponto de conversão de lesões estabelecidas em lesões agressivas (Takata e Donath, 1988, cit. *in* Sallum et alii, 2003).

1.3. Classificação das doenças periodontais

O termo “doença periodontal” é usado num sentido amplo de forma a abranger todas as condições patológicas que acometem as estruturas do periodonto. A etiologia e patogénese das doenças periodontais têm sido objeto de estudo durante a última década, o que faz com que os conceitos sofram grandes alterações devido aos novos conhecimentos e às novas técnicas adquiridas. Desse modo, a classificação das doenças periodontais tem sofrido ao longo dos anos alterações, sendo constantemente redefinida, de forma a acompanhar os avanços e as novas descobertas na área (Novak, 2002).

De notar que as antigas classificações de 1989 e de 1993 (quadros 4 e 5, em anexo) não

apresentavam critérios de diagnóstico claros e as categorias das doenças eram sobrepostas. Por outro lado, era dado demasiado ênfase à idade de início e à taxa de progressão da doença, que são frequentemente difíceis de determinar. Além disso, detalharam de modo insuficiente as várias manifestações periodontais encontradas clinicamente. Na classificação de 1989, por exemplo, um dos pontos mais criticados foi a ausência de um tópico para as doenças gengivais e, na classificação Europeia de 1993, não existia uma categoria para a periodontite associada a lesões endodônticas (Dias et alii, 2006).

Pelos motivos apresentados, em 1999, a *American Academy of Periodontology* organizou um *Workshop* Internacional, presidido por Gary Armitage, com o propósito de estabelecer um consenso sobre as condições e as doenças periodontais. As modificações mais notáveis encontram-se na terminologia de várias categorias da doença que refletem uma melhor compreensão da sua forma de apresentação e das suas diferenças (Lindhe e Lang, 2005).

Assim sendo, as principais modificações introduzidas na classificação de 1999 (quadro 6, em anexo), classificação ainda hoje utilizada, foram: 1) a inclusão das doenças gengivais; 2) a substituição do termo periodontite do adulto por periodontite crónica; 3) a substituição do termo periodontite de início precoce por periodontite agressiva; 4) a eliminação da designação de periodontite refratária; 5) a inclusão de periodontite como manifestação de doenças sistémicas; 6) a substituição do termo periodontite ulcerativa necrosante por doenças periodontais necrosantes; 7) a adição da categoria abscessos periodontais; 8) a adição da categoria lesões periodontais-endodônticas e 9) a adição da categoria relacionada com deformidades e condições sistémicas (Dias et alii, 2006).

A classificação de Armitage (1999) categoriza ainda a periodontite quanto à sua extensão e severidade. Quanto à extensão, pode ser localizada quando 30% ou menos dos locais estão comprometidos pela doença, e generalizada quando esta percentagem ultrapassa os 30%. Quanto ao grau de severidade a periodontite classifica-se em leve, quando a perda do nível de inserção clínico é de 1 a 2 mm, em moderada quando a perda do nível de inserção clínico é de 3 ou 4 mm e em severa quando a perda do nível de inserção clínico é de 5mm ou mais.

1.4. Etiologia e Patogénese

A periodontite corresponde a uma “família” de doenças relacionadas que diferem na sua etiologia, história natural, progressão da doença e na resposta à terapia, não obstante têm uma cadeia subjacente de eventos comum. Por exemplo, as características e as vias de destruição de tecidos, bem como a cicatrização e a regeneração histopatológica e ultra-estrutural são muito semelhantes, se não idênticas para todas as formas de periodontite. O mesmo acontece com os mecanismos básicos patológicos em que todas as formas de indução de periodontite seguem a mesma linha (Kornman et alii, 1997).

A patogénese da periodontite humana foi descrita pela primeira vez por Page e Schroeder, em 1976. Embora os detalhes sejam escassos, os princípios gerais e as conclusões globais alcançadas no referido artigo tornaram-se um clássico largamente aceitável ainda nos dias de hoje (Kornman e Page, 1997). No entanto, existem novas descobertas e novas perspectivas sobre o desafio microbiano que merecem ser destacadas (Kornman et alii, 1997). Nesse sentido, é consensual que um número limitado de bactérias específicas são essenciais para iniciar a doença e desencadear a progressão, mas insuficiente para explicar a prevalência e a severidade da periodontite. Por outro lado, parece que os fatores do hospedeiro, incluindo a hereditariedade e os fatores ambientais, tais como o tabagismo, são os principais determinantes da ocorrência e gravidade da doença.

A periodontite corresponde a um conjunto de doenças inflamatórias crónicas, todas as quais infeções bacterianas. Dentro dos organismos causadores de periodontite é atribuído a determinadas bactérias um elevado potencial patogénico para causar estas doenças, designadamente *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia*. Por serem bactérias que normalmente não colonizam a cavidade oral assumem a designação de bactérias exógenas (Kornman et alii, 1997). Existem porém outras espécies, para além das referidas anteriormente, que podem estar envolvidas no aparecimento da periodontite, atuando mais indiretamente, tais como as bactérias entéricas que parecem estar envolvidas em casos especiais. Contudo, estas espécies são os patógenos primários na maioria dos casos.

A combinação das bactérias, organizadas sob a forma de biofilme, com fatores como a imunossupressão, a dieta, os defeitos nos níveis ou na função dos leucócitos polimorfonucleares (PMN), o tabaco e a hiperglicemia levam a um risco acrescido de complicações graves (Braga et alii, 2009).

De notar que as bactérias envolvidas na etiologia da periodontite, na sua maioria anaeróbias gram negativas, apresentam fatores de virulência capazes de suplantarem as defesas do hospedeiro e, assim, também participar na destruição dos tecidos. Estes fatores – os lipopolissacarídeos (LPS), presentes nas paredes celulares dos microrganismos gram negativos desenvolvem atividades endotóxicas e imunológicas que agravam a destruição tecidual (Braga et alii, 2009).

Assim sendo, a presença de bactérias e suas toxinas estimulam neutrófilos, fibroblastos, células epiteliais e monócitos. Os neutrófilos, por sua vez, libertam as metaloproteinases (MPM) que levam à destruição do colagénio. As restantes células envolvidas promovem a libertação de prostaglandinas (Pg), especialmente de PgE_2 que, por sua vez, induzem a libertação de citocinas, entre as quais interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF), que conduzem à reabsorção óssea através da estimulação dos osteoclastos. Estas células, ainda que indiretamente, levam também à lise do colagénio por estimulação das MPM (Almeida et alii, 2006).

Em suma, as manifestações clínicas da doença para além de dependerem das propriedades agressoras dos microrganismos são também dependentes da capacidade do hospedeiro em resistir à agressão (Brandão et alii, 2011).

2. Diabetes Mellitus

2.1. Evolução histórica

A Diabetes mellitus (DM) é uma doença tão antiga como a própria humanidade. A história da Diabetes é extremamente rica de factos históricos importantes. O papiro *Ebers*, descoberto pelo alemão Greg Ebberts, em 1872, no Egipto, tornou-se o primeiro documento conhecido a fazer referência a uma doença que se caracterizava por emissão frequente e abundante de urina, sendo definida atualmente por poliúria. Posteriormente, essa doença foi denominada diabetes pelo médico romano *Aretaeus*, termo que significa “passar através”, em virtude da poliúria, um dos sintomas mais típicos da doença. O paladar doce da urina, parecido com mel, complementou a sua denominação como diabetes *mellitus* (Ferreira e Vannucci, 2003).

Muitos anos se passaram até que fosse estabelecida a relação causal entre a DM e o pâncreas. Em 1850, o fisiologista francês Claude Bernard, constatou o aumento da glicose sanguínea (hiperglicemia) em indivíduos portadores de DM e este passou a ser o sinal característico da doença. No entanto, o marco fundamental no esclarecimento da sua causa foram as observações de Von Mering e Minkowski, em 1889, de que a pancreatemia no cão provocava um quadro clínico semelhante ao da DM humana (Ferreira e Vannucci, 2003).

No início do século XX, reconhecia-se a função endócrina das ilhotas de Langerhans, verificando-se experimentalmente que a glicosúria dos indivíduos diabéticos era resultante da destruição delas. Em 1921, esse aspeto foi comprovado por Banting e Best, da Universidade de Toronto, que comprovaram que a injeção de extrato das ilhotas pancreáticas contendo uma hormona então denominada isletina (posteriormente designada por “insulina”) reduzia a glicemia em cães pancreatectomizados, melhorando drasticamente os sintomas da doença (Ferreira e Vannucci, 2003).

2.2. Classificação e formas de apresentação

Existem três tipos principais de diabetes, a diabetes mellitus tipo 1, a diabetes mellitus tipo 2 e a diabetes mellitus gestacional, com vários tipos secundários menos comuns.

A diabetes mellitus tipo 1, insulino dependente, é causada por uma destruição das células beta produtoras de insulina das ilhotas de Langerhans, sendo decorrente de viroses, de fatores genéticos ou autoimunidade (Brandão et alii, 2010). A diabetes mellitus tipo 2, não insulino dependente, é causada por uma resistência periférica à ação da insulina, pela secreção prejudicada de insulina e/ou pela produção aumentada de glicose no fígado, não tendo relação com a autoimunidade (Brandão et alii, 2011). A diabetes gestacional refere-se à intolerância face aos hidratos de carbono, resultando em hiperglicemia de gravidade variável, tendo início ou sendo reconhecida pela primeira vez durante a gravidez (Alberti et alii, 2015).

Para além destes três tipos principais podemos referir ainda outros tipos específicos de diabetes mellitus, nomeadamente: 1) diabetes derivada de defeitos genéticos da função das células beta; 2) diabetes derivada de defeitos genéticos da ação da insulina; 3) diabetes causada por doenças no pâncreas exócrino; 4) diabetes derivada de endocrinopatias; 5) diabetes induzida por drogas ou produtos químicos; 6) diabetes resultante de infeções e 7) formas incomuns de diabetes imuno-mediada (Gross et alii, 2002).

2.2.1. Diabetes Tipo 1

A DM1 ocorre em média aos 14 anos e, por este motivo, é muitas vezes designada por DM juvenil (Martins, 2006). O desenvolvimento da doença pode ser mais ou menos rápido, sendo habitualmente mais rápido nos indivíduos mais jovens (Nunes, 2010).

A DM1 ou DM juvenil, afeta normalmente pacientes com menos de 30 anos, principalmente crianças e adolescentes e tem uma prevalência de cerca de 10% entre os diabéticos. Neste caso, o próprio organismo produz uma reação autoimune que destrói progressivamente as células beta do pâncreas responsáveis pela produção de insulina, pelo que o paciente é sempre dependente da mesma e de um programa alimentar equilibrado (Costa et alii, 2004).

A destruição das células beta do pâncreas é, na maioria dos casos, o resultado de um processo autoimune e é identificável através de marcadores de destruição imunológica das células beta em 85% a 90% dos doentes, aquando do diagnóstico (anticorpos anti-ilhéus, anticorpos anti-insulina, anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico-GAD, anticorpos anti-fosfatase da tirosina IA-2 e IA-2B) (Nunes, 2010).

Em alguns casos não existe evidência de etiologia autoimune para a destruição das células beta, mas antes sugestão de doença herdada. Esta situação que ocorre sobretudo em asiáticos e africanos é rara e designa-se por diabetes tipo 1 idiopática (Nunes, 2010).

Os efeitos principais da DM1 são, designadamente, o aumento da glicose no sangue, uma maior utilização de gorduras para a produção de energia, a formação de colesterol pelo fígado e a depleção das proteínas corporais (Martins, 2006).

2.2.2. Diabetes Tipo 2

A Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tem sido descrita como uma nova epidemia. Aproximadamente 285 milhões de pessoas no mundo sofrem de diabetes e este número deverá aumentar em cerca de 50% por ano até 2030 (Leite et alii, 2004).

Na DM2 verifica-se, na maioria dos casos, uma resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina sendo os pacientes geralmente obesos e acima dos 40 anos. Nestes casos, o tratamento baseia-se, sobretudo, na terapia medicamentosa e na mudança do

estilo de vida, incluindo a prática de atividade física regular e uma orientação alimentar adequada (Costa et alii, 2004).

O quadro abaixo mostra as diferenças entre a Diabetes Mellitus tipo 1 e 2 no que concerne às características clínicas.

Quadro 1. Características clínicas de Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 e Diabetes Mellitus tipo 2

Característica	DM1	DM2
Idade de apresentação	Geralmente < 20 anos	Geralmente > 30 anos
Massa corporal	Pequeno	Obeso
Insulina Plasmática	Baixa ou ausente	De normal a elevada
Glucagon Plasmático	Elevada, pode ser suprimido	Elevado, resistente á supressão
Glicose plasmática	Aumentada	Aumentada
Sensibilidade à insulina	Normal	Reduzida
Terapia	Insulina	Perder peso, Medicação (tiazolinedionas, metformina, sulfonilureias, insulina)

Adaptado de Guyton e Hall (2006).

2.2.3. Diabetes Gestacional

A diabetes gestacional é definida como a tolerância diminuída aos hidratos de carbono, em diferentes graus de intensidade, diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto (Gross et alii, 2002).

Os fatores de risco associados à diabetes gestacional são semelhantes aos descritos para a diabetes tipo 2. O rastreio da diabetes mellitus é realizado a partir da primeira consulta pré-natal, utilizando-se a medida da glicose em jejum com o objetivo de detetar a

presença de diabetes pré-existente. A partir da 20^a semana de gravidez realiza-se outra medida da glicose plasmática em jejum, com um ponto de corte de 85mg/dl, visando a detecção da diabetes gestacional. O diagnóstico da diabetes é confirmado com a realização do teste da tolerância oral à glicose (TTOG) solicitado entre a 24^a e a 28^a semanas de gestação, devendo haver uma reavaliação, 6 semanas após o parto com a finalidade de reclassificação do estado metabólico (Gross et alii, 2002).

2.2.4. Outros tipos de diabetes

Na medida em que têm sido elucidados os processos de patogénese da diabetes, tanto em relação a marcadores genéticos como aos mecanismos de doença, tem crescido o número de tipos distintos de diabetes, permitindo uma classificação mais específica e definitiva da doença. Assim sendo, como referido anteriormente, existem outros tipos específicos de diabetes que correspondem geralmente, a causas menos comuns, mas é neles que a anomalia subjacente ou o processo patológico podem ser identificados de uma forma relativamente específica (Alberti et alii, 2015).

Portanto, novas categorias têm sido acrescentadas à lista de tipos específicos de diabetes, incluindo defeitos genéticos das células beta e da ação da insulina, processos de doenças que danificam o pâncreas, diabetes relacionada a outras endocrinopatias e ainda os casos decorrentes do uso de medicamentos (Gross et alii, 2002).

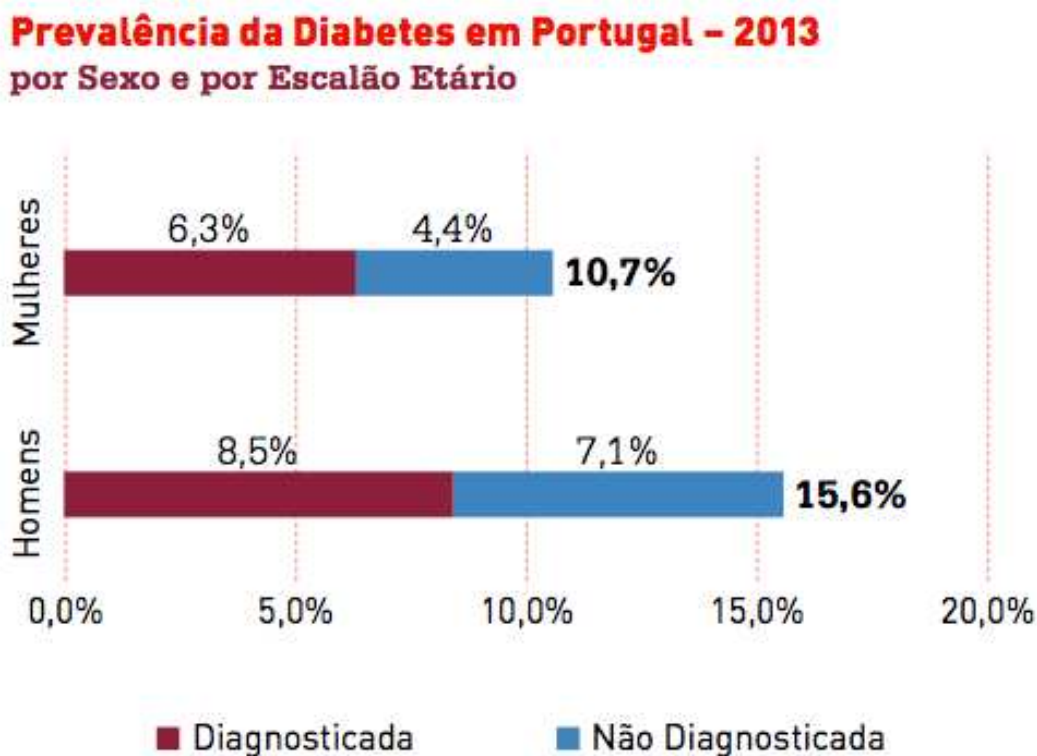
2.3. Prevalência e Incidência

A DM descreve-se como uma alteração metabólica, de etiologia múltipla, caracterizada por uma hiperglicemia crónica com distúrbios de hidratos de carbono, no metabolismo de gordura e de proteínas, resultando na deficiência relativa de secreção de insulina (*American Diabetes Association*, 2015).

A diabetes mellitus é uma doença crónica em larga expansão que atinge de uma forma crescente as características de uma pandemia. A luta contra a sua expansão implica a necessidade de medidas consistentes e programadas em termos de prevenção, de diagnóstico precoce e de tratamento (Correia, 2010).

No que concerne à prevalência, ou seja, o número de casos existentes numa determinada população e num determinado momento, é relativamente simples de determinar para a DM1, uma vez que o diagnóstico, pela presença de sintomatologia exuberante, é feito muito rapidamente. Contrariamente, na DM2 só muitos anos depois do seu início se faz o diagnóstico, uma vez que, habitualmente, evolui assintomaticamente durante anos, tornando difícil a sua determinação (Correia, 2010).

Figura 1. Prevalência da Diabetes em Portugal, por género e por escalão etário (2013)



Adaptado da Direção Geral de Saúde (2015).

A incidência, por sua vez, define-se, como o número de novos casos que ocorrem numa população num determinado período (Aguiar, 2007).

O número de doentes com Diabetes tem vindo a crescer exponencialmente em toda a Europa, incluindo Portugal, onde a taxa de incidência se aproxima dos 13%. No nosso país, os dados da Direção Geral de Saúde apontam para a existência de quase um milhão e 300 mil pessoas com Diabetes, sendo que apenas 7% dos casos estão diagnosticados (OMD, 2015).

Figura 2. Incidência da Diabetes em Portugal (2013)

Incidência da Diabetes em Portugal

	2000		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	% tcma 2004-2013
N.º de novos casos por 100 000 indivíduos	377,4		485,9	606,4	460,8	511,1	581,9	571,1	623,5	651,8	500,9	557,1	+1,5%
	2000		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total Acumulado 2004-2013
N.º Total de Novos Casos Estimados	38 988		50 994	63 745	48 534	53 938	61 466	60 385	65 921	68 715	52 531	58 090	584 319

Fonte: Médicos Sentinela – INSA

Adaptado da Direção Geral de Saúde (2015).

2.4. Patogenia e Fisiopatologia

A insulina é uma hormona peptídica secretada pelas células pancreáticas, necessária não só para o transporte transmembranoso de glicose e de aminoácidos, para a formação de glicogénio no fígado e músculos esqueléticos, mas também para promover a conversão da glicose em triglicerídeos e a síntese de ácidos nucleicos e de proteínas, processos estes que, na sua maioria, diminuem a concentração da glicose no sangue (Cotran et alii, 2000).

Os pacientes que apresentam resistência à ação da insulina têm a utilização da glicose

diminuída, o que facilita o desenvolvimento de hiperglicemia. Um dos fatores que levam ao desenvolvimento dessa resistência é a obesidade. Já o aumento da produção da glicose pode ocorrer como consequência da intolerância à insulina a partir do fígado e dos músculos, onde inibiria a glicogénese, resultando, também, em hiperglicemia (Sousa et alii, 2003).

2.5. Critérios de diagnóstico

O diagnóstico de diabetes é feito sempre que:

- a glicemia em jejum (ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 horas) for superior a 126mg/dl (7.0 mmol/l);
- a glicemia ao acaso, isto é, a glicemia realizada em qualquer hora do dia sem levar em consideração o tempo desde a última refeição, for superior ou igual a 200mg/dl (11.1mmol/l);
- ou ainda se através do teste de tolerância oral à glicose em jejum (TTOG-máximo 75 gramas) for superior ou igual a 200mg/dL.

De referir que um resultado positivo em qualquer um dos testes acima descritos deverá ser confirmado nos dias subsequentes medindo a glicemia em jejum ou duas horas após o teste de tolerância oral à glicose (TTOG), que corresponde à medida da glicemia basal e duas horas após a ingestão de 1,75 g/Kg de glicose (máximo 75 gramas) (Nunes, 2010).

Quadro 2. Critérios para o diagnóstico de diabetes

Categoria	Glicemia		
	Jejum	TOTG 75g- 2h	Ao acaso
Glicemia normal	<110	<140	--

Pré diabetes	Glicemia de jejum alterada	> ou =100 e <126	--	--
	Tolerância à glicose diminuída	<126	> ou =140 e <200	--
Diabetes tipo 1 ou tipo 2		> ou =126	> ou =200	>ou=200 com sintomas
Diabetes gestacional		> ou =110	> ou =140	--

Adaptado de Gross et alii (2002).

Atendendo a que a abordagem clínica e a decisão terapêutica depende da compreensão da patogenia que uma classificação implica, uma vez diagnosticada a diabetes mellitus, importa classificá-la (Nunes, 2010). Assim sendo, após estabelecido o diagnóstico e classificada a diabetes, os pacientes podem iniciar diversas modalidades de tratamento para corrigir a hiperglicemia, objetivando sempre atingir o melhor controlo metabólico possível, isto é, níveis de glicose em jejum <110 µg/dl ou pós-prandiais <140 µg/dl ou de hemoglobina glicosilada (HbA1c) abaixo do limite máximo empregado, 75 gramas (Gross et alii, 2002).

De referir que o descontrolo glicémico se caracteriza pela alternância de estados de hipoglicemia e hiperglicemia no sangue. A hipoglicemia (níveis de glicose circulante reduzidos) tem como manifestação clínica a reação à insulina ou ainda choque insulínico (Smeltzer e Bare, 1992), apresentando sintomas como dores de cabeça, astenia, nervosismo e visão turva (WHO, 1999). A hiperglicemia (níveis elevados da glicose circulante) pode, por sua vez, levar a complicações metabólicas agudas, tais como a cetoacidose diabética, que clinicamente se traduz em náuseas, vômitos, boca seca, alterações da respiração e descida da pressão sanguínea (Smeltzer e Bare, 1992; WHO, 1999).

2.6. Complicações sistêmicas e orais da diabetes mellitus

2.6.1. Complicações sistêmicas da diabetes mellitus

A diabetes mellitus abrange um grupo de distúrbios metabólicos que podem levar a hiperglicemia (níveis elevados da glicose circulante). Os principais sintomas a curto prazo incluem polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso. Verifica-se também insuficiência vascular periférica, provocando distúrbios na cicatrização e alterações fisiológicas que diminuem a capacidade imunológica, aumentando a susceptibilidade às infecções (Sousa et alii, 2003).

Por outro lado, as consequências a longo prazo incluem danos, disfunção e/ou falha de vários órgãos que podem levar ao desenvolvimento progressivo de complicações específicas crônicas como a retinopatia com potencial cegueira, nefropatia que pode conduzir a insuficiência renal, e/ou neuropatia com risco de úlceras no pé, comumente denominado de “pé diabético”, amputações, articulações de *Charcot* e características de disfunção autonômica, incluindo a disfunção sexual. Pessoas com diabetes têm ainda um risco acrescido de desenvolver doença cardiovascular, vascular periférica e doença cerebrovascular (Negrato e Tarzia, 2010).

2.6.1.1. Susceptibilidade a infecções

As alterações fisiológicas associadas à diabetes diminuem a capacidade imunológica e a resposta inflamatória dos pacientes afetados, aumentando a susceptibilidade às infecções, estando o controle glicêmico envolvido na patogênese dessas alterações. De fato, verificam-se disfunções nos leucócitos, com anormalidades ao nível da adesão, da quimiotaxia, da fagocitose e da destruição intracelular. Da mesma forma, há diminuição da ativação espontânea e da resposta neutrofílica, quando comparados aos pacientes não diabéticos (Bandeira et alii, 2003).

2.6.1.2. Microangiopatia

A microangiopatia, embora acometa de modo difuso os pequenos vasos do organismo, torna-se especialmente importante ao nível dos olhos (retinopatia) e dos rins (nefropatia), uma vez que pode levar a amaurose e a insuficiência renal crónica (Ferreira e Vannucci, 2003).

-Retinopatia diabética

A Retinopatia diabética (RD) é uma das principais causas de diminuição da acuidade visual em todo o mundo e a principal causa de cegueira nos adultos entre os 20 e os 74 anos. A sua progressão é rápida e o seu fator causal mais importante é a hiperglicemia crónica, como comprovado no *Diabetes Control and Complication Trial* (Nunes, 2010).

O risco de retinopatia aumenta com a duração da DM, com o mau controlo glicémico e com níveis de pressão arterial inadequados. De referir que além das medidas gerais para o controlo da DM e da hiperpressão arterial, o tratamento específico indicado é a fotocoagulação a laser (Ferreira e Vannucci, 2003).

-Nefropatia diabética

A nefropatia diabética é, classicamente, definida como um aumento progressivo da excreção urinária de albumina, acompanhada pelo aumento de pressão arterial e pelo declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (Duarte, 2010).

A nefropatia no DM1 representa o principal fator associado à mortalidade. À semelhança da retinopatia, níveis elevados de HbA1c e de pressão arterial são os principais fatores de risco, além da história familiar de hipertensão arterial e/ou de nefropatia (Ferreira e Vannucci, 2003).

2.6.1.3. Macroangiopatia

A macroangiopatia decorre do aceleração do processo aterosclerótico em pacientes com DM, acometendo territórios vasculares nobres. A coronariopatia aterosclerótica é a principal causa de morte na DM2. A severidade da aterosclerose na DM tem sido atribuída à hiperglicemia e à hiperinsulinemia e ainda ao impacto das clássicas associações com a hipertensão arterial e com a dislipidemia que aceleram os processos de aterosclerose. De referir que a isquemia miocárdica pode ser silenciosa em pacientes diabéticos, em virtude do comprometimento do sistema nervoso autónomo (Ferreira e Vannucci, 2003).

2.6.1.4. Neuropatia diabética

A neuropatia diabética é apontada como a doença a longo prazo mais prevalente em pacientes com DM. A sua ocorrência aumenta sempre que a doença em si também evolui, uma vez que a sua patogenia está estritamente relacionada com a hiperglicemia. A neuropatia compromete tanto o sistema nervoso periférico como o autónomo, trazendo uma vasta gama de manifestações clínicas. De referir que as manifestações sensitivas nem sempre são simétricas, embora regra geral seja a forma mais comum da sua apresentação. A polineuropatia simétrica sensitiva, um distúrbio sensitivo nos membros inferiores, é a condição fundamental para dar início ao “pé diabético”. A nível do sistema autónomo as manifestações mais comuns são: ao nível do sistema cardiovascular (taquicardia, hipotensão postural), a nível gastrointestinal (episódios de diarreia alternados com períodos de obstipação) e ao nível do sistema génito-urinário (disfunção erétil e bexiga neurogénica) (Ferreira e Vannucci, 2003).

2.6.2. Complicações orais da diabetes mellitus

Para além das complicações sistémicas da diabetes, ao nível dos rins, dos olhos, do sistema nervoso e cardiovascular e ao nível dos vasos sanguíneos, a hiperglicemia

prolongada pode também estar associada a complicações orais, tais como a doença periodontal (manifestação odontológica mais comum, afetando 75% dos pacientes diabéticos), a hipoplasia, a hipocalcificação de esmalte, a diminuição do fluxo e o aumento da acidez e da viscosidade salivar, a cárie dentária, a halitose, as lesões dos tecidos orais (como é o caso da língua fissurada, da irritação, dos fibromas, das úlceras traumáticas, do líquen plano, da estomatite aftosa recorrente e da candidíase oral), a sialose das glândulas salivares, a xerostomia, a hipossalivação e a neuropatia diabética da cavidade oral (Negrato e Tarzia, 2010).

2.6.2.1. Cárie dentária

Como referido anteriormente, a hipoplasia, a hipocalcificação do esmalte, a diminuição do fluxo e o aumento da acidez e da viscosidade salivar constam na lista das alterações orais comuns nos pacientes diabéticos, sendo todos eles fatores de risco conhecidos para a cárie dentária (Sousa et alii, 2003). A cárie é, sem sombra de dúvida, a manifestação oral mais frequente quer em pacientes diabéticos, quer em não diabéticos. É uma doença multifatorial que se desenvolve na dependência da interação de 3 fatores principais - microbiota cariogénica, hospedeiro e dieta, auxiliados por um 4º fator, o tempo.

No entanto, se por um lado podemos supor que existe uma maior susceptibilidade para a presença de cárie pela maior concentração de glicose salivar, por outro lado, existem diversos fatores que poderiam contribuir para a diminuição da sua ocorrência (dieta equilibrada e restringida de sacarose) (Jones et alii, 1992). Por estes motivos, a associação entre a doença cárie e a diabetes continua controversa (Vasquez e Contreras, 2005).

2.6.2.2. Halitose

A halitose com um cheiro caracteristicamente frutado (cheiro cetónico) é um dos primeiros sinais da possível presença de DM. Neste contexto, outro sinal importante é o cheiro dos componentes voláteis de sulfureto, substâncias odoríferas que são produzidas

por microrganismos proteolíticos anaeróbios, que indicam a presença de placa na língua e/ou doença periodontal (Negrato e Tarzia, 2010).

2.6.2.3. Lesões dos tecidos orais

A diabetes também está associada com o desenvolvimento de certas lesões orais dos tecidos moles, embora estas associações não sejam consistentemente relatadas em diferentes populações de diabéticos. De qualquer forma, há relatos de maior prevalência de língua fissurada, irritação, fibromas, úlceras traumáticas, líquen plano, estomatite aftosa recorrente, bem como de infecções fúngicas orais, como a candidíase oral (Leite et alii, 2004).

A susceptibilidade para determinadas infecções orais, de que é exemplo a candidíase oral, é favorecida pela hiperglicemia, pela diminuição do fluxo salivar e pelas alterações na composição da saliva, através de modificações em proteínas antimicrobianas como a lactoferrina, a lizozima e a lactoperoxidase (Alves et alii, 2006).

2.6.2.4. Sialose de glândulas salivares

A sialose ou sialoadenose caracteriza-se por um aumento das glândulas salivares, essencialmente da parótida, normalmente bilateral e de carácter indolor. Em pacientes diabéticos, o aumento de volume deve-se à infiltração de parênquima adiposo nas glândulas. Esta doença não é inflamatória nem tumoral, porém é degenerativa. O crescimento das glândulas leva à diminuição de produção de saliva (hipossalivação) conduzindo a xerostomia (sensação de boca seca) (Negrato e Tarzia, 2010).

2.6.2.5. Xerostomia e hipossalivação

A produção e o fluxo salivar são mediados pelo sistema nervoso autônomo, através da ação do neurotransmissor colinérgico acetilcolina. A xerostomia (sensação subjetiva de boca seca que geralmente, mas não necessariamente, está associada com a diminuição da quantidade de saliva) é relatada por 10 a 30% dos diabéticos (Alves et alii, 2006).

A hipossalivação, por seu lado, pode causar glossodinia, úlceras, queilites, língua fissurada, lesões cariosas e dificuldade de retenção das próteses, com trauma dos tecidos moles, o que, por sua vez, predispõe a infecções (Vernillo, 2003).

2.6.2.6. Neuropatia da cavidade oral

Uma queixa comum dos pacientes com DM é a síndrome de ardência bucal, uma desordem neurosensorial orofacial, de causa desconhecida, caracterizada por uma sensação de ardência bilateral da mucosa oral (Leite et alii, 2013). É mais frequente em mulheres, acima de 60 anos, e pode durar semanas a anos. Os pacientes referem uma sensação de ardor que começa na língua e gradualmente se espalha por toda a cavidade oral; é geralmente sintomática, associada a dor e a uma sensação de formigueiro ou de parestesia que pode ser sentida também na garganta, lábios, gengiva ou palato. Na grande maioria dos casos, é secundária a algumas doenças sistêmicas, a medicamentos ou a deficiências nutricionais (Negrato e Tarzia, 2010).

3. Doença periodontal como fator de risco para doenças sistêmicas

A doença periodontal é uma patologia multifatorial, de carácter infeccioso, que desencadeia um processo inflamatório local (Izu et alii, 2010). Sendo atualmente uma das infecções crônicas mais prevalentes em adultos com idades compreendidas entre os 30 e 90 anos nos Estados Unidos (Wang et alii, 2014), é também a doença oral mais

prevalente em pessoas com diabetes, afetando até 75% dos diabéticos (Negrato e Tarzia, 2010).

Nos últimos anos, a relação entre a doença periodontal e determinadas doenças sistêmicas como a diabetes mellitus tem atraído a atenção de pesquisadores de todo o mundo (Liew et alli, 2012).

Por outro lado, evidências científicas têm destacado a doença periodontal como fator de risco para muitas doenças sistêmicas graves (Almeida et alii, 2006) havendo evidências emergentes de associação com doenças crônicas das vias respiratórias obstrutivas, doença renal crônica, artrite reumatoide, comprometimento cognitivo, obesidade, síndrome metabólica e alguns tipos de cancro (*European Federation of Periodontology*, 2012).

No âmbito deste trabalho importa referir que a doença periodontal severa pode aumentar o nível de glicose sanguínea, contribuindo para o aumento do período de tempo em que as funções do corpo ocorrem com um elevado nível de açúcar no sangue. Isto coloca as pessoas com diabetes num risco aumentado para as complicações diabéticas (*American Diabetes Association*, 2015).

A investigação tem sugerido que a relação entre a diabetes e a doença periodontal é bidirecional. Se por um lado, a doença periodontal pode complicar a saúde das pessoas portadoras de diabetes no que diz respeito ao controlo dos níveis de glicose no sangue, por outro as pessoas com diabetes têm um risco acrescido para desenvolver a doença periodontal pois são mais suscetíveis à infeção bacteriana (*American Diabetes Association*, 2015).

3.1. Teorias que sustentam a relação (bases biológicas)

A teoria de uma possível associação entre a doença periodontal e outras patologias sistêmicas foi proposta inicialmente em 1900 mas, pela falta de evidências foi entretanto

abandonada. Apenas a partir de 1980, em conjunto com os avanços científicos observados nas áreas da epidemiologia, da bioestatística, da microbiologia, da imunologia, da biologia molecular e da genética voltou a ser considerada (Figueiredo e Trindade, 2011).

De facto, há mais de três décadas que a associação entre a doença periodontal e a diabetes mellitus tem vindo a ser estudada, e atualmente existem evidências científicas suficientes para sustentar a hipótese de relação (Sosklone e Klinger, 2001).

Para validar a inter-relação existente entre a diabetes e a doença periodontal, foram estudadas as teorias de plausibilidade biológica. No entanto, outros possíveis mecanismos que corroborem esta associação entre doença periodontal e diabetes continuam em investigação, pois as teorias atuais apresentam alguns pontos controversos (Mealey e Oates, 2006).

A semelhança entre os agentes patogénicos envolvidos na etiologia periodontal, em pacientes com diabetes e pacientes não diabéticos, sugere que modificações na resposta imunológica do hospedeiro podem exercer uma ampla influência sobre a maior prevalência e gravidade da destruição periodontal observada em pacientes diabéticos (Figueiredo e Trindade, 2011).

Assim sendo, apesar dos microrganismos serem necessários para iniciar a DP, a resposta inflamatória individual, conjuntamente com determinadas doenças sistémicas como a doença cardiovascular, a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e/ou a diabetes, é responsável pela natureza crónica e pela eventual severidade da doença (Wang et alii, 2014).

Biologicamente, a presença de uma infeção crónica, como a periodontite, pode induzir um aumento de citocinas circulantes e de fatores solúveis, como a proteína C-reativa (PCR), a interleucina-1 β (IL-1 β), a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e a prostaglandina E₂ (PGE₂), os quais por sua vez, aumentam a carga inflamatória geral no organismo. Estes eventos, como resultado de uma infeção crónica de baixa qualidade, podem alterar a atividade da insulina, dificultando o controlo

glicémico. De facto, estudos epidemiológicos recentes têm relacionado a presença de doença periodontal com a falta de controlo glicémico em pacientes com diabetes (Corbella et alii, 2013).

Por outro lado, com o agravamento da condição periodontal, verifica-se a exacerbação da resposta imuno-inflamatória, com a produção de mediadores ativos, nomeadamente TNF- α , IL-1, IL-6 e PGE2, que estimulam a atividade osteoclástica e a reabsorção óssea (Braga et alii, 2009). Esta desregulação da resposta imunológica, em diabéticos, é representada pela produção de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e IL-1 β que podem ser detetadas no fluído crevicular gengival. A libertação destas citocinas pelos monócitos também vai induzir a atividade osteoclástica e, subsequentemente, a destruição progressiva do osso alveolar. Estudos anteriores revelam que a área de osso alveolar perdida é maior em pacientes diabéticos, quando comparados com indivíduos saudáveis. São os mediadores pró-inflamatórios, como a PGE2, IL-1 β , TNF- α e enzimas específicas (metaloproteínases de matriz) que estão implicadas na destruição das fibras de colagénio da gengiva e do ligamento periodontal, sendo responsáveis em parte pela reabsorção do osso alveolar (Braga et alii, 2009).

Outra teoria discutida para fornecer suporte à relação entre a diabetes e a doença periodontal tem por base os produtos de glicosilação avançada, os AGE (*advanced glycated end-products*). Ao que parece, a hiperglicemia característica da diabetes leva à formação de AGE que afetam, numa primeira instância, o metabolismo do colagénio e, mais tarde, a resposta imunológica e a própria integridade vascular. Os AGE têm afinidade para recetores designados por RAGE (*recetor for advanced glycated end-products*), que estão presentes nas células endoteliais ou fagocíticas de pacientes portadores de diabetes. Os AGE podem ligar-se a células mononucleares ou polimorfonucleares, inibindo a sua atividade quimiotática ou fagocítica, ou conduzindo a uma resposta imunológica híper-reativa, permitindo desta forma o avanço da proliferação de bactérias anaeróbias gram negativas, o que justificaria a maior prevalência e gravidade da doença periodontal em pacientes diabéticos (Figueiredo e Trindade, 2011).

Os AGE também conduzem a alterações vasculares, induzindo a diminuição da

migração leucocitária e, conseqüentemente, afetando a nutrição e oxigenação dos tecidos (Braga et alii, 2009).

Por outro lado, a inflamação é uma característica central na patogênese da diabetes e da doença periodontal. Tanto a diabetes mellitus tipo 1 como a diabetes mellitus tipo 2 estão associadas a níveis elevados de marcadores de inflamação sistêmica. Para além do estado inflamatório elevado na diabetes contribuir para as complicações microvasculares e macrovasculares encontradas, está claro que a hiperglicemia pode resultar na ativação de vias que aumentam a inflamação, o *stress* oxidativo e a apoptose (Preshaw et alii, 2012).

Os tecidos periodontais dos pacientes diabéticos tipo 2, quando comparados aos pacientes saudáveis, apresentam um maior grau de vascularização, um maior grau de espessamento da parede vascular e alterações vasculares ao nível dos tecidos gengivais. Estas alterações parecem estar relacionadas com o caráter híper-inflamatório desses pacientes (Sousa et alii, 2003).

No entanto, a periodontite no paciente diabético deriva, não só, da hiperglicemia que aumenta a susceptibilidade a infeções, mas também, de um atraso na reparação tecidular e da própria disfunção salivar (Braga et alii, 2009).

Por sua vez, nos pacientes diabéticos tipo 1, é observada uma menor queratinização tecidular, um atraso na biossíntese de colagénio e da velocidade de maturação dos fibroblastos do ligamento periodontal (Sousa et alii, 2003). Diversos autores observaram que o colagénio gengival é reduzido em pacientes diabéticos na decorrência do aumento da atividade collagenolítica, do prejuízo na produção de componentes de matriz óssea, da diminuição da síntese de colagénio pelos fibroblastos gengivais e do ligamento periodontal, mesmo em pacientes diabéticos sem infeção. Além disso, a diabetes aumenta a atividade da collagenase no tecido gengival 4 a 6 vezes, e 12 vezes na pele, quando comparado com pacientes não diabéticos. O grande problema associado à collagenase é o fato de esta degradar a elastina e o colagénio tecidulares e, portanto, levar à destruição do periodonto (Kawamura e Magalhães, 2002).

De notar que os pacientes com diabetes tipo 1 apresentam frequentemente condições periodontais alteradas, quando comparado a pacientes não diabéticos; situação esta encontrada em menor proporção quando se trata de pacientes diabéticos tipo 2 (Wehba et alii, 2003).

III. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho de revisão bibliográfica acerca da relação entre a doença periodontal e a diabetes mellitus, mais especificamente sobre o efeito do tratamento periodontal no controlo glicémico, foi realizada uma pesquisa na base de dados da PUBMED e da B-on, tendo-se dado especial ênfase a revisões sistemáticas e a meta-análises. Apenas foram pesquisados artigos em inglês e em português, que avaliaram a possibilidade de associação entre as duas patologias, tendo como objetivo verificar se a diabetes mellitus pode ser considerada um fator de risco no desenvolvimento da patologia periodontal, bem como se a patologia periodontal pode ser considerada um fator de risco para o controlo da diabetes mellitus. Pretendeu-se igualmente compreender os mecanismos subjacentes a esta associação e, acima de tudo, se a supressão ou o controlo do fator de risco doença periodontal pode resultar num melhor controlo glicémico.

Utilizaram-se como palavras e expressões chave: “*Periodontitis AND diabetes*”, “*Periodontitis AND diabetes relationship*”, “*Periodontitis AND diabetes a two-way relationship*”. A pesquisa resultou num total de cinquenta e três (53) artigos. Pela leitura do título e do respetivo *abstract* foram selecionadas 41 artigos. Posteriormente, através da leitura dos artigos na íntegra, selecionaram-se onze artigos. Uma vez que apenas 7 se focavam no meu tema de interesse, o efeito do tratamento periodontal no controlo glicémico eliminei os que não correspondiam, sobrando 7 artigos. Realizei o mesmo método recorrendo a base de dados b-ON de onde obtive os mesmos artigos de interesse. Para além destes 7 artigos, utilizei 1 artigo de Revisão Sistemática que me pareceu digno de interesse para o tema, publicado na Revista Periodontia. Foram ainda utilizadas várias obras literárias - Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral (Lindhe et alii, 2005), Periodontia Médica- uma abordagem integrada (Brunetti, 2003) e Periodontia Clínica (Carranza et alii, 2004), como complemento à revisão teórica.

IV. RESULTADOS

Efeito do tratamento periodontal no controlo glicémico de pacientes diabéticos

Costa et alii (2009) realizaram uma revisão sistemática que teve como objetivo avaliar se o tratamento periodontal contribui para um melhor controlo glicémico em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. Apenas foram incluídos estudos clínicos de intervenção em humanos, com diagnóstico de diabetes tipo 2, que utilizaram alguma forma de tratamento periodontal e que avaliaram o seu efeito sobre o controlo glicémico. Os nove estudos selecionados, foram publicados em língua inglesa, entre janeiro de 1964 e dezembro de 2006, apresentavam períodos de observação que variavam entre os 7 dias e os 10 meses e amostras entre os 20 e os 113 elementos com idades entre os 19 e os 70 anos. Da análise dos estudos foi possível verificar que os pacientes diabéticos do tipo 2 tratados periodontalmente, mediante terapia não cirúrgica, associada ou não ao uso de antimicrobianos, apresentam melhor controlo metabólico do que os pacientes não tratados, sugerindo assim que a prevenção e o controlo da doença periodontal deve ser considerada como parte integrante do controlo da diabetes.

Teeuw, Gerdes, e Loos (2010) desenharam um estudo para “explorar a robustez das observações que nos dizem que a terapia periodontal leva à melhoria do controlo glicémico em pacientes diabéticos”. O objetivo principal da revisão sistemática e meta-análise era responder à questão se o tratamento periodontal afeta a saúde geral dos pacientes diabéticos, melhorando o controlo glicémico comparativamente com nenhum tratamento periodontal. Foram incluídos cinco estudos, dois deles realizados na América do Norte, dois realizados na Ásia (Tailândia e Japão) e um no Médio Oriente. A duração dos estudos variava entre os 3 e os 9 meses e todos eles incluíam apenas pessoas que sofriam das duas patologias, DM2 e periodontite. Os autores verificaram que todos os estudos sugerem que o tratamento periodontal em pacientes diagnosticados com DM2 é benéfico e consegue reduzir, em média, os níveis de HBA1c em pelo menos 0,40% ($p = 0.03$; IC= 95%: -0.77 a -0.04%) quando comparado com os grupos de controlo não intervencionados, concluindo assim que o tratamento periodontal leva a uma melhoria no controlo glicémico em pacientes diabéticos tipo 2, por pelo menos 3 meses. No entanto, os resultados devem ser interpretados com cuidado devido à

robustez limitante do estudo, como evidenciado pela heterogeneidade entre os estudos (59,5%, $p=0,04$).

Em 2013, Corbella e colaboradores realizaram uma revisão sistemática com meta-análise que pretendia avaliar o efeito do tratamento periodontal não-cirúrgico isolado ou com o uso concomitante de antimicrobianos sobre os parâmetros clínicos relacionados com o controlo glicémico em pacientes diabéticos, tipo 1 e tipo 2. Para tal, os autores avaliaram 15 estudos randomizados controlados realizados em humanos. A influência do tratamento periodontal não cirúrgico no controlo metabólico foi comparada tendo por base oito estudos, com períodos de acompanhamento de 3 a 6 meses. A meta-análise mostrou que o tratamento periodontal reduz significativamente os níveis de HbA1c em -0,38% após 3 meses ($p<0,0001$; IC=95%:-0.23 a -0.53) e não significativamente após 6 meses em -0,31% ($p=0,15$; IC=95% para:0.11 a -0.74) favorecendo os grupos de pacientes tratados. Outros cinco estudos terão sido utilizados para comparar o tratamento periodontal não cirúrgico isolado *versus* tratamento periodontal com o uso adjuvante de antimicrobianos, com *follow-up* de 3 a 4 meses. Verificou-se que após 3 a 4 meses de acompanhamento, a diferença média ponderada foi de 0.13% (IC=0,95%). O único estudo que apresentou dados aos 6 meses mostrou não haver diferenças significativas entre o grupo de teste e de controlo. Quanto à heterogeneidade não há diferenças significativas entre os estudos ($p=0,47$). Por outro lado, nos pacientes tratados periodontalmente (tratamento periodontal não cirúrgico) verificou-se uma redução significativamente maior da glicemia em jejum em relação aos participantes do grupo de controlo. Tal diferença elevou-se a -9,01 mg/dl ($p=0,009$; IC= 95 %:-2,24 a -15,78) aos 3-4 meses de acompanhamento e a -13,62 mg/dl ($p=0,006$; IC=95 %:0,45 a -27,69) aos 6 meses de tratamento. Nos participantes tratados com antimicrobianos, observou-se um aumento não significativo de HbA1c 3 meses após o tratamento, ao passo que diminuiu a glicemia em jejum para 0,27 mg /dl ($p=0,99$; IC=95%:39,56 a -40,11).

Engelbreton e Kocher, em 2013, realizaram uma revisão sistemática e meta-análise com o objetivo de examinar o efeito do tratamento periodontal na diabetes. Os 9 estudos incluídos eram do tipo randomizados controlados e, à semelhança de Costa et alii (2009), apenas utilizaram artigos publicados em língua inglesa. Todos os estudos

possuem um período de *follow-up* de 3 meses à exceção de um deles que possui um *follow-up* de 4 meses. É importante referir que inicialmente os autores pretendiam apenas incluir estudos que avaliassem exclusivamente diabéticos tipo 1. No entanto, uma vez que não havia nenhum disponível na literatura científica consultada, foram incluídos somente estudos com diabéticos tipo 2. Em dois dos estudos incluídos foi possível verificar que o tratamento periodontal em indivíduos diabéticos tipo 2 reduziu os níveis de HbA1c em mais 0,36% (Sun et alii, 2011) e em mais 0,16% (Jones et alii, 2007) em relação aos grupos de controlo dos dois estudos, respetivamente. As reduções de HbA1c variaram de 1,11% (Kiran et alii, 2005) a 0,05% (Katagiri et alii, 2009), com uma redução média dos níveis de HbA1c de -0,36% ($p < 0.0001$; IC= 95%:-0,54 a -0,19) desde o início do tratamento. Oito dos nove estudos, revelaram reduções dos níveis de HbA1c desde o início do estudo até 3 meses de *follow-up*, mas apenas 5, desses 8 estudos, mostraram diferenças significativas. Em relação aos grupos de controlo que não receberam tratamento periodontal 5 dos 9 estudos relataram uma diminuição na HbA1c durante os 3 meses, mas nenhuma dessas diminuições foi estatisticamente significativa.

De referir que todos os grupos intervencionados receberam tratamento periodontal não cirúrgico com ou sem o tratamento adjuvante de antibióticos sistémicos e/ou tópicos à exceção de um que incluiu tratamento periodontal cirúrgico. Se por um lado, sete dos estudos trabalharam com 2 grupos de estudo, por outro lado outros dois dos nove estudos (Chen et alii, 2012 e Singh et alii, 2008) incluíram três grupos de estudo. Chen et alii, 2012, usaram grupos apenas com tratamento periodontal não cirúrgico, ao passo que no estudo de Singh et alii (2008) num grupo foi realizado tratamento periodontal não cirúrgico e no outro grupo tratamento periodontal não cirúrgico com o uso concomitante de antimicrobianos sistémicos (doxiciclina). Dos sete estudos que trabalharam com 2 grupos, 3 estudos apenas incluíram tratamento periodontal não cirúrgico, 1 estudo associou ao tratamento periodontal não cirúrgico a extração dos dentes sem viabilidade, e os restantes utilizaram meios adjuvantes ao tratamento periodontal não cirúrgico. (doxiciclina + clorhexidina, antimicrobianos tópicos e técnicas cirúrgicas).

Janket et alii (2005) realizaram uma meta-análise com o objetivo de quantificar os efeitos do tratamento periodontal na redução de HbA1c em pacientes diabéticos. Pretendiam igualmente explorar as possíveis causas das discrepâncias encontradas entre os estudos no sentido de fazerem recomendações para estudos posteriores. Para tal, utilizaram 10 estudos em que utilizavam na sua maioria o tratamento periodontal não cirúrgico como base de tratamento, que era em alguns casos complementado com bochechos de clorohexidina e, noutros casos, com doses baixas de tetraciclina e amoxiciclina sistémicas. Dos dez estudos, envolvendo diabéticos tipo 1 e tipo 2, a redução dos níveis médios de HbA1c foi de 0.38%, embora esta diminuição não seja estatisticamente significativa. No que diz respeito aos diabéticos tipo 2 a redução dos níveis de HbA1c foi de 0.66% no caso de tratamento periodontal não cirúrgico isolado e/ou com o uso concomitante de bochechos de clorohexidina, e de 0.71% se lhes fosse administrado antibióticos concomitantemente. No entanto, também estes resultados não são estatisticamente significativos. Os dados sugerem que existe uma correlação entre o tipo de diabetes e o sentido dos resultados uma vez que o tratamento periodontal parece ter maior eficácia na redução dos níveis de HbA1c quando aplicado em diabéticos tipo 2. O tipo de controlo realizado não exerceu qualquer interferência nos níveis de HbA1c ($p=0.82$). A análise sugere que o tratamento periodontal com o uso adjuvante de antibióticos confere uma redução dos níveis de HbA1c maior do que o tratamento periodontal não cirúrgico com ou sem associação de bochechos de clorohexidina (-0.71% *versus* -0.44%). Os autores referem que pelo fato dos resultados obtidos não serem estatisticamente significativos, não podemos descartar a hipótese nula de que o tratamento periodontal não exerce qualquer efeito sobre o controlo glicémico em pacientes diabéticos.

De igual forma, Darré et alii (2008) pretendiam identificar o potencial efeito do tratamento periodontal no controlo glicémico em pacientes diabéticos. Para tal usaram 25 estudos que incluíam diabéticos tipo 1 e tipo 2. Dos 25 estudos, 16 eram, no entanto, não controlados. Dos 9 estudos controlados podemos referir que a diferença média padronizada dos níveis de HbA1c em pessoas que realizaram tratamento periodontal e pessoas que não receberam o tratamento foi de 0.46% ($p=0.01$; IC=95%:0,11 a 0,82), o que estatisticamente é significativo. Contudo, foi realizada uma avaliação do peso individual de cada estudo para os resultados desta meta-análise e verificou-se que oito estudos apresentem um resultado 0 e apenas dois eram significativos, o que faz com que

exista um evidente desvio nos resultados. Isto sugere que o tratamento periodontal consegue reduzir os níveis de HbA1c em 0,79% (IC=95 %:0,19 a 1,40). Para além do referido foi encontrada heterogeneidade entre os estudos, uma vez que um deles desvia os resultados. Sem esse estudo, a redução dos níveis de HbA1c reduz-se para o valor não estatisticamente significativo de 0.27% (IC=95%; -0.01 a 0.60).

Liew et alli, em 2013, conduziram uma meta-análise baseada em 6 estudos que pretendia avaliar se o tratamento periodontal não cirúrgico (isolado ou em associação a antibióticos) conseguia reduzir os níveis de HbA1c em pacientes diabéticos tipo 2. Todos os estudos possuem um grupo de tratamento e um grupo de controlo, apresentando períodos de *follow-up* entre 3 a 6 meses. Ao compararem o grupo que recebeu tratamento periodontal não cirúrgico com o grupo de controlo, a análise conjunta mostrou que existia uma diferença absoluta dos níveis de HbA1c de -0.41% ($p = 0.013$; IC=95%:-0.73% a -0.09%), estatisticamente significativa. Ao direcionarem a análise para o tipo de tratamento, os autores verificaram que o tratamento periodontal não cirúrgico sem o uso de antibiótico como adjuvante mostrou reduções significativas no que diz respeito aos níveis de HbA1c (-0.64%; $p= 0,002$; IC=95%:-1,06% a -0,23%). Contrariamente, não foi possível concluir sobre o efeito do tratamento periodontal com o uso adjuvante de antibióticos na redução dos níveis de HbA1c ($p=0,734$).

Mais recentemente, em 2014, uma meta-análise conduzida por Wang et alii, tinha como objetivo avaliar os efeitos de diferentes terapias periodontais no controlo metabólico de pacientes diabéticos tipo 2. Para a realização desta meta-análise foram considerados 4 estudos controlados. Os autores compararam as diferenças dos níveis de HbA1c pré e pós intervenção periodontal. Foram considerados dois grupos de estudo: um grupo submetido a raspagem e alisamento radicular (RAR) combinado com a administração de doxiciclina ($n=71$) e um grupo controlo a receber RAR isolado ou RAR mais placebo ($n=72$). Dos 4 estudos, 1 deles (Gilowski et alii, 2012), teve de ser retirado da meta-análise pois não apresentava uma correta alocação de dados. Os autores, apesar de concluírem que a doxiciclina associada à RAR não produz efeitos significativos no controlo metabólico de pacientes com diabetes tipo 2, verificaram, no entanto, que a terapia periodontal por si só ajuda no controlo metabólico da diabetes (diferença média padronizada de -0.238; $p = 0.217$; IC=95%: 0.616 a 0.14).

V. DISCUSSÃO

Este trabalho de revisão bibliográfica tinha como objetivo principal avaliar qual o efeito do tratamento periodontal sobre o controlo glicémico em doentes diabéticos.

Para a realização desta pesquisa bibliográfica como referido anteriormente apenas foram seleccionadas revisões sistemáticas e meta-análises. A revisão sistemática é um recurso importante da prática baseada em evidências, que consiste numa forma de sintetizar os resultados das pesquisas relacionadas com um problema específico. O objetivo da mesma é reunir, avaliar criticamente e conduzir uma síntese dos resultados de múltiplos estudos primários e ainda responder a uma pergunta formulada através de métodos explícitos e sistemáticos para identificar, seleccionar e avaliar pesquisas relevantes e coletar e analisar dados de estudos incluídos na revisão (Cook et alii, 1997; Clark e Horton, 2001, cit *in*: Cordeiro et alii, 2007). A meta-análise, por sua vez, consiste numa análise estatística de uma coleção de resultados de estudos individuais, com o objetivo de integrar os resultados tendo em conta que os estudos, fonte dos dados originais, têm de ser avaliados através de critérios confiáveis para que o resultado seja íntegro (Cordeiro et alii, 2007). Desta forma, pode-se afirmar que a pesquisa bibliográfica realizada possui resultados rigorosos, concisos e fidedignos.

Na literatura científica consultada, as comparações respeitantes aos níveis de HbA1c foram maioritariamente efetuadas entre um grupo de pacientes que recebia o tratamento periodontal (isolado ou em associação a antibióticos) e um grupo de pacientes que não recebia qualquer tratamento (grupo controlo).

Todos os estudos analisados, à exceção dos estudos de Janket et alii (2005) e de Wang et alii (2014), referem melhorias significativas no que diz respeito aos níveis de HbA1c após o tratamento periodontal em doentes diabéticos.

É curioso notarmos que são o estudo mais antigo e o mais recente que utilizámos, respetivamente. A razão de ser destes resultados pode basear-se nas comparações

paralelas que ambos fizeram, pois como Gross et alii (1997) e Rodrigues et alii (2003) referem refere “ estudos com comparações paralelas entre os grupos tendem a mostrar evidências de uma randomização desequilibrada (cit. *in* Janket et alii, 2005).

Além disso, é importante notarmos que os estudos que avaliaram o efeito da raspagem e alisamento radicular com o uso concomitante de antibióticos (Costa et alii, 2009, Corbella et alii, 2013, Engebreston e Kocher, 2013, Janket et alii, 2005, Liew et alii, 2013 e Wang et alii, 2014) não encontraram benefícios adicionais face à raspagem e alisamento radicular isolada, não tendo sido encontradas diferenças significativas no que diz respeito ao controlo glicémico.

De referir ainda que todos os estudos analisados utilizaram intervalos de confiança de 95% e períodos de *follow-up* iguais ou superiores a 3 meses, o que lhes confere credibilidade.

As diferenças encontradas em termos de resultados podem dever-se à utilização de critérios de seleção diferentes e a uma metodologia distinta, com diferentes tamanhos de amostra, recurso a diferentes parâmetros de avaliação da doença periodontal e diferentes técnicas de monitorização do estudo, que são parte integrante das limitações. Mais ainda, a existência de fatores de confusão, como por exemplo a inclusão de doentes com hábitos tabágicos e a discrepância de idades, que necessitam ser erradicados em futuros estudos poderá ter contribuído para a heterogeneidade dos resultados encontrados.

Ainda no que respeita às limitações dos estudos consultados podemos destacar as diferentes definições de doença periodontal e de diabetes utilizadas, a inclusão de estudos sem um grupo de controlo, o pequeno número de estudos incluídos e a pequena dimensão dos grupos testados, a ausência de um instrumento para quantificar a doença periodontal e a falta de testes aleatórios, que contribuem para um risco de enviesamento real e elevado. Mais ainda, tal como apontado por Corbella e seus colaboradores, em 2013, para além da heterogeneidade ser uma limitação, a estimativa dos desvio-padrão pode ser válida do ponto de vista matemático mas pode, por outro lado, não corresponder a valores reais. Para além disto, é de notar que a maioria das revisões sistemáticas e meta-análises consultadas usaram dados convergentes, isto é usaram os

mesmos artigos para a sua realização, daí que as limitações também sejam semelhantes, designadamente os tamanhos das amostras e a heterogeneidade entre os estudos.

Em suma, embora ainda existam estudos que não expressem significativas melhorias, a maioria dos estudos analisados sugere que o tratamento periodontal possui efetivamente influência no controlo metabólico e consequentemente sobre os níveis de HbA1c de pacientes diabéticos em particular, pacientes diabéticos tipo 2. Assim é de suma importância educar o paciente diabético e ajudá-lo a controlar a doença periodontal através da promoção da saúde oral nestes doentes e através da aplicação de métodos preventivos de forma a diminuir a incidência e/ou evolução da doença periodontal e de outras patologias orais comuns da diabetes.

A manutenção da saúde e prevenção de doenças são os objetivos mais nobres da Medicina moderna. Para o paciente, a prevenção é mais confortável, mais simples de executar e, por último, mas não menos importante, menos onerosa do que o tratamento (Wolf et alii, 2005). Nesse sentido, é importante identificar os grupos de risco e potenciar o aumento de eficácia das campanhas de prevenção, centrando as intervenções, adotando estratégias específicas e reduzindo os custos de decisão de saúde pública, obtendo assim uma participação ativa da população alvo (Boillot et alii, 2011).

Nesse contexto destacamos o Dia Europeu de Saúde Oral, assinalado a 12 de Setembro, que no ano anterior foi dedicado à Diabetes, uma vez que é uma doença com maior impacto na saúde oral. Citando a Revista de Novembro de 2014 da OMD, O Presidente da Comissão Científica da Ordem dos Médicos Dentistas, Ricardo Faria e Almeida, explica que “os diabéticos são um grupo de risco adicional para várias patologias incluindo as doenças orais, nomeadamente na gengiva e osso, mas são ainda poucos os que têm conhecimento da forte ligação entre a Diabetes e a saúde oral e do perigo que representa quando não há acompanhamento”. No entanto, já em Novembro de 2002, aquando da realização do 9º *Workshop* Europeu de Periodontologia, organizado pela *European Federation of Periodontology* e pela *American Academy of Periodontology* em Segóvia, Espanha, surgiram recomendações fulcrais para o atendimento de pacientes

com doença periodontal e outras doenças sistêmicas. No âmbito do nosso trabalho, importa destacar as recomendações respeitantes ao paciente diabético.

À luz dos conhecimentos atuais, os pacientes diabéticos devem ser informados de que o descontrolo glicémico aumenta o risco de complicações diabéticas, tais como doenças cardiovasculares e renais. Da mesma forma deve ser-lhes transmitido que o risco de doença periodontal aumenta quando a diabetes é mal controlada. Por outro lado e caso sofram de patologia periodontal, devem ser avisados que o controlo glicémico se pode tornar mais difícil (*European Federation of Periodontology e American Academy of Periodontology*, 2012).

Como parte da sua avaliação inicial, os pacientes com diabetes tipo 1, tipo 2 e diabetes gestacional devem receber um exame oral completo, que inclua um exame periodontal abrangente. Da mesma forma, uma avaliação periodontal anual é recomendada, ainda que os pacientes não apresentem qualquer evidência da doença. Além do mais, quaisquer sinais e sintomas evidentes de periodontite, incluindo dentes com mobilidade, não associados a trauma e/ou abscessos gengivais, requerem uma cuidada avaliação periodontal (*European Federation of Periodontology e American Academy of Periodontology*, 2012).

Os pacientes diabéticos com uma grande perda de dentes devem ser alertados para a necessidade de reabilitação oral por forma a melhorar a mastigação e nutrição. A saúde oral é primordial para a manutenção da saúde geral (*European Federation of Periodontology e American Academy of Periodontology*, 2012).

De notar que a diabetes mellitus pode afetar crianças e adolescentes sendo que estas e os respetivos pais devem ser alertados para algumas condições orais decorrentes da doença como a sensação de boca seca e ardência bucal. Nas crianças portadoras de diabetes mellitus a avaliação oral é recomendada a partir dos 6-7 anos de idade (*European Federation of Periodontology e American Academy of Periodontology*, 2012).

Por fim, pacientes sem diabetes diagnosticada mas com periodontite e evidente risco de desenvolver diabetes tipo 2 devem ser informados dos riscos associados à diabetes. O

Médico Dentista deve encaminhar o paciente para o Médico de família ou Endocrinologista de forma a ser feito o controlo dos níveis de HbA1c (*European Federation of Periodontology e American Academy of Periodontology*, 2012).

No quadro abaixo estão descritas as *guidelines* propostas pela *American Dental Association* para o atendimento dentário do paciente diabético.

Quadro 3. “*Guidelines*” propostas pela *American Dental Association* no atendimento dentário do paciente diabético

TIPO DE TRATAMENTO DENTÁRIO	CONSIDERAÇÕES
Geral Assegurar e analisar o controlo glicémico do paciente (glicose <200mg/dl) <i>O paciente tem os níveis de glicose apropriados?</i>	<i>Check-ups</i> dentários a cada 3-4 meses Antibioticoterapia se necessário Motivação e instruções de higiene oral: escovar os dentes, pelo menos, duas vezes por dia e uso de fita/fio dentário
<u>Procedimentos não cirúrgicos:</u> Tratamento periodontal Restaurações Prótese fixa e prótese parcial removível Ortodontia Endodontia Aplicação tópica de flúor Impressões Injeção de anestesia local Radiografias intraorais	<u>Atendimento:</u> Os pacientes diabéticos toleram melhor os tratamentos dentários pela manhã. Devem fazer-se pausas durante os procedimentos para uso da casa de banho e ingestão de <i>snacks</i> .
<u>Procedimentos cirúrgicos:</u> Extrações Cirurgia periodontal Implantes	<u>Atendimento:</u> Os pacientes diabéticos toleram melhor os tratamentos dentários pela manhã. Devem fazer-se pausas durante os

	<p>procedimentos para uso da casa de banho e ingestão de <i>snacks</i></p> <p><u>Antibioticoterapia</u></p> <p>Testar os níveis de glicose plasmática HbA1c « 6%</p> <p>Prescrever antibióticos para pacientes diabéticos não controlados que têm frequentemente infeções ou cicatrização difícil</p> <p><u>Inter-relação paciente/médico assistente</u></p> <p>No planeamento de uma cirurgia oral, discutir com o paciente/médico assistente acerca do horário das refeições e dose de insulina</p>
--	---

Adaptado de Braga et alii, 2009

Nos tempos atuais, o bem-estar e a qualidade de vida devem ser os grandes objetivos no que diz respeito ao tratamento de todos os pacientes. Contudo, quando existe uma associação entre duas ou mais doenças, este objetivo torna-se mais difícil de ser alcançado, principalmente quando estas mantêm uma relação bidirecional, o que é o caso observado na associação entre a diabetes mellitus e a doença periodontal. Ambas as doenças apresentam prevalências relativamente altas na população em geral (1% a 6% de diabetes e 14% de periodontite), são multifatoriais e têm características de cronicidade (Brunetti, 2003).

Uma abordagem interdisciplinar ordenada entre profissionais de saúde, Médico e Médico Dentista deve ser privilegiada para fazer face a esta relação entre a doença periodontal e a diabetes mellitus (Wolf et alii, 2005).

VI. CONCLUSÃO

As doenças periodontais e a diabetes mellitus estão intimamente associadas e são condições crônicas de alta prevalência. A inflamação pode-se considerar um jogador fundamental na associação entre a doença periodontal e a diabetes mellitus, dado o seu papel fulcral em ambas as patologias. A diabetes aumenta claramente o risco das doenças periodontais, assim como demonstrado por vários mecanismos plausíveis ao longo desta revisão bibliográfica.

Contudo, é menos claro o impacto da doença periodontal no controlo glicémico e os mecanismos pelos quais isso ocorre. A importância de medidas preventivas e terapêuticas clinicamente relevantes para a evolução das doenças periodontais é fundamental. Todo este esforço por parte do Médico Dentista tem de ser conjuntamente associado à *compliance* do paciente. O envolvimento dos profissionais de saúde oral em estratégias para identificar indivíduos com risco de desenvolver diabetes irá estender a atitude preventiva, sendo que o rastreio torna-se um meio necessário para detetar e poder retardar o desenvolvimento destas doenças.

Após a análise da literatura, e acerca da correlação entre a doença periodontal e a diabetes, mais especificamente sobre o efeito do tratamento periodontal no controlo glicémico, podemos constatar que existe uma forte associação entre ambas as variáveis e que o tratamento periodontal exerce, de facto, efeito sobre os níveis de HbA1c e consequentemente do controlo glicémico. A terapia periodontal não cirúrgica parece diminuir de forma significativa a quantidade de citocinas inflamatórias sistemicamente e beneficiar o controlo glicémico em pacientes com diabetes tipo 2 (Felipe et alii, 2013). Logo o tratamento periodontal reduzindo o nível de inflamação crónica que existe em diabéticos, auxilia no controlo glicémico e na redução do dano de órgãos (CROSP, 2015).

Em suma, de acordo com a literatura científica consultada podemos concluir que:

- A diabetes mellitus pode ser um fator de risco para a evolução e progressão

da doença periodontal; e a doença periodontal pode também afetar negativamente o controlo glicémico de pacientes diabéticos.

- A doença periodontal e a diabetes mellitus estão inter-relacionadas entre si, através de mecanismos patofisiológicos que as caracterizam.
- A terapia periodontal, associada ou não a antibióticos, melhora o controlo glicémico em diabéticos tipo 2 através da redução dos níveis de HbA1c.

Contudo, salienta-se a necessidade de realização de mais estudos, para que se possa esclarecer e determinar qual a real associação entre a diabetes e a doença periodontal, explorar a validade da mesma em diversas populações e comprovar a eficácia do tratamento periodontal no que diz respeito à diminuição dos níveis de HbA1c. Isto torna-se especialmente relevante no que concerne aos diabéticos tipo 1.

BIBLIOGRAFIA

Aguiar, P. (2007). Qual o significado das medidas epidemiológicas taxa de prevalência, taxa de incidência cumulativa e taxa de incidência em unidades pessoa/tempo? [Em linha]. Disponível em <http://www.eurotrials.com/wp-content/uploads/2014/02/Gauss_10.pdf> [Consultado em 23/09/2014].

Alberti, K. et alii (2015). Definição Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. [Em linha]. Disponível em <<http://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/classificacao-da-diabetes-mellitus-mainmenu-175>> [Consultado em 16/06/2015].

Alves, C. et alii (2007). Mecanismos patogênicos da Doença Periodontal Associada ao Diabetes Melito. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 51(7), pp. 1050-1057.

Almeida, R. F. et alii, (2006). Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. *Revista Portuguesa Clinica Geral*, 22, pp. 379-390.

American Diabetes Association, (2010). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 33(1) pp. 62-69.

American Diabetes Association (2013). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. [Em linha]. Disponível em <http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S67.full.pdf+html>. [Consultado em 20/07/14].

American Diabetes Association (2015). Números globais, diabetes e pré-diabetes. [Em linha]. Disponível em <<<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/?loc=db-slabnav>>> [Consultado em 21/04/2015].

Armitage, G. C. (2004). Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 34(1), Fevereiro, pp. 9–21.

Bandeira, F. et alii (2003). *Endocrinologia e Diabetes*. Rio de Janeiro, Medsi.

Boillot, A. et alii (2011). Education as a Predictor of Chronic Periodontitis: A Systematic Review with Meta- Analysis Population-Based Studies. *PLoS ONE* 6(7): e21508.

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.

Brandão, D., Silva A. e Penteado, L. (2011). Relação bidireccional entre a doença periodontal e a diabetes mellitus. *Odontologia Clínico-Científica, Recife*, 10 (2) pp. 117-120.

Brunetti, M. (2003). *Periodontia Médica*. São Paulo, Editora Senac São Paulo.

Câmara Técnica de Periodontia do CROSP. (2015). A influência do tratamento periodontal no control glicêmico. [Em linha]. Disponível em <<http://www.crosp.org.br/uploads/paginas/bb9a5d83611622e64a3928fab9d1faeb.pdf>> . [Consultado em 21/5/2015].

Carranza, J. et alii, (2004) *Periodontia Clínica*. 11a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Claffey, N. (1989). Enfermedad gingival inducida por la placa. In: Lindhe, J. e Lang, N. (4ªEd). *Periodontologia Clínica e Implantologia Odonológica*. Argentina, Editora Panamericana.

Clarke, M. e Horton R. (2001). Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews. In: Cordeiro, A. et alii (2007). Revisão Sistemática: Uma Revisão Narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro dos Cirurgiões*, 34(6), pp. 428-430.

Cook, D., Mulrow, C. e Haynes R. (1997). Systematic Reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. In: Cordeiro, A. et alii (2007). Revisão Sistemática: Uma Revisão Narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro dos Cirurgiões*, 34(6), pp. 428-430.

Corbella, S. et alii (2013). Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis..[Em linha]. Disponível em << <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4025114/>>>. [Consultado em 22/11/2014].

Cordeiro, A. et alii (2007). Revisão Sistemática: Uma Revisão Narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro dos Cirurgiões*, 34(6), pp. 428-430.

Correia, D., Alcoforado, G. e Mascarenhas, P. (2010). Influência da Diabetes Mellitus no Desenvolvimento da Doença Periodontal. *Revista Portuguesa Estomatologia Medicina Dentária Cirurgia Maxilofacial*, 51, pp.167-176.

Correia, L. (2010). Epidemiologia da diabetes mellitus. In: Nunes, J. (2010). *Diabetes uma abordagem global*. Miraflores, Euromédice, Edições Médicas, Lda., pp.1-9.

Costa, C. et alii (2004). Estudo das Manifestações bucais em crianças com diabetes e suas variáveis de correlação. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 48 (3), pp. 374-378.

Costa, K., Júnior, R. e Rêgo R. (2009). Influência do tratamento periodontal sobre o controle glicêmico de diabéticos tipo 2- Revisão sistemática, *Revista Periodontia*, 19(3), pp.11-19.

Costa, J. (2010). Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1. In: Nunes, J. (2010). *Diabetes uma abordagem global*. Miraflores, Euromédice, Edições Médicas, Lda., pp.17-20.

Cotran, R., Collins, T. e Kumar V. (2000). *Robbins patologia estrutural e funcional*. 6ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara.

Darré, L. et alii (2008). Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. **[Em linha]. Disponível em** < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948050>>. **[Consultado em 22/11/2014]**.

Dias, L., Piol, S. e Almeida, C. (2006). Atual Classificação das doenças periodontais. *UFES Revista de Odontologia, Vitória*, 8 (2), p.59-65.

Duarte, L. (2010). Nefropatia diabética. In: Nunes, J. (2010). *Diabetes uma abordagem global*. Miraflores, Euromédice, Edições Médicas, Lda., pp.201-212.

Egelberg, J. (1996). Enfermedad gingival inducida por la placa. In: Lindhe, J. e Lang, N. (4ªEd). *Periodontologia Clínica e Implantologia Odonológica*. Argentina, Editora Panamericana.

Engelbreton, S. e Kocher, T. (2013). Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. **[Em linha]. Disponível em** < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4100543/>>. **[Consultado em 22/11/2014]**.

European Federation of Periodontology, (2012). Perio and General Health. **[Em linha]. Disponível em** < <http://www.efp.org/efp-manifesto/>> **[Consultado em 12/06/2015]**.

Felipe, M., Chomyszyn-Gajewska, M. e Fischer, R. (2013). Efeito do tratamento periodontal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. [Em linha]. Disponível em < http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=384 > [Consultado em 12/05/2015].

Ferreira, S. e Vannucci, M. (2003). Noções de Diabetes Mellitus para o não-especialista. In: Brunetti, M. (2003). *Periodontia Médica*. São Paulo, Editora Senac São Paulo.

Figueiredo, L.e Trindade, S. (2011). Periodontite *versus* Diabetes mellitus: estado da arte. *Revista de Ciências médicas e Biológicas*, 10 (3), pp. 270-276.

Genco, R. et alii (1996). *Periodontia contemporânea*. São Paulo, Livraria Santos, pp. 63-81.

Gross, J. et alii (2002). Diabetes Melito: Diagnostico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 46(1), pp.16-26.

Guimarães, J. (2010). Fisiopatologia da diabetes melitus tipo 2. In: Nunes, J. (2010). *Diabetes uma abordagem global*. Miraflores, Euromédice, Edições Médicas, Lda., pp. 21-29.

Gurav, A. (2012). Periodontitis And Insulin Resistance: Casual or Causal relationship?. *Diabetes and Metabolism Journal*, 36, pp. 404-411.

Guyton, A. & Hall, J. (2006). *Tratado de Fisiologia médica*. 11ed. Rio de Janeiro. Elsevier.

Itamar R. (1996) *Fundamentos de Periodontia - morfologia, prevenção e terapêutica aplicada*. 2a ed. Rio de Janeiro, Revinter.

Janket, S. et alii (2005). Does Periodontal Treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of interventional studies. [Em linha]. Disponível em < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1797067/>>. Consultado em [22/11/2014].

Jones, R. et alii (1992). Oral health and ral health behaviour in a population of diabetic outpatient clinic offenders. *Community Dent Oral Epidemiol*, 20 (4), pp. 204-207.

Kawamura, J. e Magalhães, M. (2002). Diabetes mellitus e doença periodontal-uma revisão da literatura. *Revista diabetes Clínica*, 6 (6), pp. 15-20.

Kornman, K. e Page, R. (1997). The Pathogenesis of human Periodontitis: an introduction. *Periodontology* 2000, 14, pp. 9-11.

Kornman, K. et alii (1997). Advances in the Pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology* 2000, 14, pp. 216-248.

Leite, R., Marlow, N. e Fernandes, J. (2013). Oral health and Type 2 Diabetes. *The American Journal of the Medical Sciences*, 345(4), pp. 271-273.

Liew, A. et alii (2013). Effect of non surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=effect+of+non+surgical+periodontal+treatment+on+hba1c+liew>>. Consultado em [22/11/2014].

Lindhe, J. e Lang, N. (2005). *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S. A.

Lindhe, J. e Lang N. (2015). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Chichester, John Wiley e Sons.

Martins, B. (2006). Insulina, Glucagon e diabetes Mellito. In: Guyton, A. & Hall, J. (2006). *Tratado de Fisiologia médica*. 11ed. Rio de Janeiro. Elsevier.

Mealey, B. e Oates, T. (2006). American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Journal Periodontology*, Chicago, 77(8), pp. 1289-303.

Negrato, C. e Tarzia, O. (2010). Buccal alterations in diabetes mellitus. [Em linha]. Disponível em <<http://www.dmsjournal.com/content/2/1/3>>. [Consultado em 16/01/2015].

Novak, M. (2002). Classification of disease and conditions affecting the periodontium. In: Carranza, J. et alii, (2004). *Periodontia Clínica*. 11a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Nunes, J. (2010). *Diabetes uma abordagem global*. Miraflores, Euromédice, Edições Médicas, Lda..

Ordem dos Médicos Dentistas. [Em linha]. Disponível em <<http://www.omb.pt/noticias/2014/09/europeu-saude-oral>>. Consultado em [17/11/2014].

Page, R. e Schroeder H. (1976). Pathogenesis of inflammatory disease. A summary of current work. *Lab Invest*, 34(3), pp. 235-249.

Papapanou, P. e Lindhe, J. (2005). In: Lindhe, J. e Lang, N. (2005). *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S. A.

Preshaw, P. et alii. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, 55, pp. 21-31.

Rosas, S. (2010). Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. In: Nunes, J. (2010). *Diabetes uma abordagem global*. Miraflores, Euromédice, Edições Médicas, Lda., pp. 11-16.

Sallum, A., Martins, A. E Sallum, E. (2003). A Doença Periodontal e o Surgimento de um Novo Paradigma. In: Brunetti, M. (2003). *Periodontia Médica*. São Paulo, Editora Senac São Paulo.

Simpson, T. et alii (2010). Treating periodontal disease may improve metabolic control in diabetes, *Cochrane Library*, 5, pp. 73-74.

Smeltzer, S. e Bare, B. (1992). Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica. Tradução. “Função Metabólica e Endócrina”. 9(2), pp. 873 – 910.

Sociedade Portuguesa de Periodontia e Implantes. [Em linha]. Disponível em <orgefiliperibeiro.com/sppsiite/pacientes.php#>>>. [Consultado em 1-04-2015].

Sosklone, W. e Klinger A. (2001). The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Annals of Periodontology*, 6, pp. 91-98.

Sousa, R. et alii (2003). O paciente odontológico portador de diabetes mellitus: uma revisão de literatura. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 3 (2), pp. 71-77.

Souto, S. (2010). Retinopatia Diabética. In: Nunes, J. (2010). *Diabetes uma abordagem global*. Miraflores, Euromédice, Edições Médicas, Lda., pp. 191-199.

Teeuw, W., Gerdes, V. e Loos, B. (2010). Effect of Periodontal treatment on Glycemic controlo of diabetic Patients. [Em linha]. Disponível em < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2809296/>>. Consultado em [22/11/2014].

Vasquez, M. e Contreras, S. (2005). Presencia de hifas de candida en adultos con mucosa oral clínicamente saludable. Rev Estomatol Herediana, 15(1), pp. 54-59.

Vernillo, A. (2003). Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *The Journal of the American Dental Association*, 134, pp. 24-33.

Wang, T. et alii (2014). Effects of periodontal therapy on metabolic control in Patients with type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. [Em linha]. Disponível em < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25526470>>. Consultado em [22/11/2014].

Wehba, C., Rodrigues, A. e Soares, F. (2003). Diabetes e doença periodontal: uma relação bidirecional. In: Brunetti, M. (2003). *Periodontia Médica*. São Paulo, Editora Senac São Paulo.

Who, (2003). Diet, Nutritions and the prevention of chronic diseases. Geneva; pp. 105,(19).

Wolf, H. et alii (2005). *Color wolf of dental Medicine, Periodontology*. Germany, Georg Thieme Verlag, 3ªed.

ANEXOS

Classificação das doenças periodontais

Quadro 4. Classificação das Doenças Periodontais da Academia Americana de Periodontologia, 1989

- I. Periodontite do Adulto
- II. Periodontite de estabelecimento precoce
 - A. Periodontite Pré-Puberdade
 - 1. Generalizada
 - 2. Localizada
 - B. Periodontite Juvenil
 - C. Periodontite de Progressão Rápida
- III. Periodontite Associada a doenças sistêmicas
- IV. Periodontite Ulcerativa Necrosante
- V. Periodontite Refratária

Fonte: Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontitis, 1989, cit *in*. Dias et alii, (2006).

Quadro 5. Classificação das doenças periodontais, segundo Ranney 1993

I. Gingivite	II. Periodontite
A. Gingivite por placa bacteriana <ul style="list-style-type: none"> 1. Não agravada 2. Agravada sistemicamente <ul style="list-style-type: none"> Hormonas sexuais Doenças sistêmicas Drogas 	A. Periodontite do Adulto <ul style="list-style-type: none"> 1. Não agravada 2. Agravada sistemicamente
B. Gingivite Ulcerativa Necrosante <ul style="list-style-type: none"> 1. Determinantes sistêmicos 2. Relacionada com o HIV 	B. Periodontite de estabelecimento precoce <ul style="list-style-type: none"> 1. Localizada <ul style="list-style-type: none"> Anomalia de neutrófilos 2. Generalizada <ul style="list-style-type: none"> Anomalia de neutrófilos Imunodeficiência 3. Relacionada com doenças sistêmicas 4. Determinantes sistêmicos desconhecidos
C. Gingivite não relacionada com placa <ul style="list-style-type: none"> 1. Associada a doenças dermatológicas 2. Alérgica 3. Infecciosa 	C. Periodontite Ulcerativa Necrosante <ul style="list-style-type: none"> 1. Determinantes sistêmicos 2. Relacionada com o HIV 3. Relacionada com a nutrição
	D. Abscesso periodontal

Fonte: Conde 2003, cit *in*.Dias et alii, (2006).

Quadro 6. Classificação das doenças periodontais, 1999

Doenças Gengivais	
I. Induzidas por placa	II. Não induzidas por placa
<ol style="list-style-type: none"> 1. Doenças gengivais associadas apenas a placa <ol style="list-style-type: none"> A. Sem factores locais B. Com factores locais 2. Doenças gengivais modificadas por factores sistémicos <ol style="list-style-type: none"> A. Associada ao sistema endócrino <ol style="list-style-type: none"> Puberdade Ciclo menstrual Gravidez Diabetes Mellitus B. Associada a discrasias sanguíneas <ol style="list-style-type: none"> Leucemia Outros 3. Doenças gengivais modificadas por medicamentos <ol style="list-style-type: none"> A. Hiperplasias influenciadas por drogas B. Gengivites influenciadas por drogas <ol style="list-style-type: none"> Associada a contraceptivos orais Outros 4. Doenças gengivais modificadas por desnutrição <ol style="list-style-type: none"> A. Deficiência de Vitamina C B. Outros 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Doenças gengivais de origem bacteriana <ol style="list-style-type: none"> A. Associada à <i>Neisseria gonorrhea</i> B. Associada a <i>Treponema palidum</i> C. Associada à <i>Streptococcus</i> sp D. Outros 2. Doenças gengivais de origem viral <ol style="list-style-type: none"> A. Infecções por herpes B. Outros 3. Doenças gengivais de origem fúngica <ol style="list-style-type: none"> A. Infecções por <i>Cândida</i> sp B. Eritema gengival linear C. Histoplasmose D. Outros 4. Lesões gengivais de origem genética <ol style="list-style-type: none"> A. Fibromatose gengival hereditária B. Outros 5. Manifestações de condições sistémicas <ol style="list-style-type: none"> A. Alterações mucocutâneas B. Reacções alérgicas 6. Lesões traumáticas 7. Reacções de corpo estranho 8. Outras não especificadas

Continuação

Doenças Periodontais	
1. Periodontite crônica	4. Doenças Periodontais necrosantes
2. Periodontite agressiva	A. Gengivite ulcerativa Necrosante
3. Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas	B. Periodontite ulcerativa Necrosante
A. Associada a discrasias sanguíneas	5. Abscessos Periodontais
Neutropenia adquirida	A. Abscesso gengival
Leucemias	B. Abscesso periodontal
Outras	C. Abscesso pericoronário
B. Associada a distúrbios genéticos	6. Periodontite associada a lesões endodônticas
Neutropenia cíclica e familiar	7. Condições e deformidades congénitas ou adquiridas
Síndrome de Down	A. Factores modificadores locais da doença gengival ou periodontal, relacionados com o dente
Deficiência de adesão leucocitária	Factores anatómicos dentários
Síndrome de Papillon-Lefèvre	Restaurações/aparelhos dentários
Síndrome de Chediak-Higashi	Fraturas radiculares
Síndrome de histiocitose	B. Deformidades e condições mucogengivais ao redor do dente
Doença de acúmulo de glicogénio	C. Deformidades e condições mucogengivais em rebordos edêntulos
Agranulocitose infantil genética	D. Trauma oclusal
Síndrome de Cohen	
Síndrome de Ehlers-Danlos	
Hipofatasia	
Outras	
C. Outras não especificadas	

Fonte: Novak, 2002, cit *in*. Dias et alii, (2006).

Tabela 1- Características dos estudos consultados

Autores/Ano	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	Estudos incluídos	Resultados	Conclusões	Considerações
Costa K. et alii/ (2009)	RS	avaliar se o tratamento periodontal contribui para um melhor controlo glicémico de indivíduos com diabetes do tipo 2.	9 estudos: Grossi et alii, 1997 Stewart et alii, 2001 Rocha et alii, 2001 Iwamoto et alii, 2001 Almas et alii, 2003 Rodrigues et alii, 2003 Kiran et alii, 2005 Promsudthi et alii, 2005 Faria-Almeida et alii, 2006	-----	A terapia periodontal não cirúrgica com ou sem associação de antimicrobianos diminui os níveis de HbA1c em DM2. A prevenção e o controlo da DP deve ser considerada como parte integral do controlo da DM.	-Diversidade de critérios utilizados pelos autores para definir a doença periodontal; -Almas et alii 2003, usou um período de avaliação muito curto, a glicemia capilar não é um método preciso para avaliar o controlo glicémico; -Apenas 5 estudos excluíram o hábito de fumar e 2 não levaram em consideração; -O estudo de Iwamoto et alii, 2001 não tinha grupo controlo.
Teeuw, W., Gerdes, V. e Loos, B./ (2010)	RS+MA	explorar a robustez de observações que a terapia periodontal leva à melhora do controlo glicémico em pacientes diabéticos tipo 2.	5 estudos: <u>RCT</u> Kiran et alii, 2005 Jones et alii, 2007 Katagiri et alii, 2009 <u>CCT</u> Stewart et alii, 2001 Promsudthi et alii, 2005	Redução de HbA1c: -1.17 a -0.05%. Diferença média padronizada dos níveis de HbA1c, antes e depois do tratamento: -0.40% IC=95% -0.77 a -0.44% p=0.03 (59.5%.p=0.04).	O tratamento periodontal leva a uma melhoria do controlo glicémico em pacientes com DM2.	-Heterogeneidade significativa; -Pequeno número de estudos (n=5) com grupos pequenos relativos ao estudo; -Deficiências no desenho do estudo; -Ausência de um instrumento para quantificar a inflamação periodontal; -Falta de testes aleatórios.
Corbella S. et alii./ (2013)	RS+MA	Avaliar o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico sobre o controlo glicémico em pacientes diabéticos tipo e tipo	15 estudos: <u>RCT</u> Rocha et alii, 2001 Al-Mubarak et alii, 2002 Rodrigues et alii, 2003	Redução de HbA1c: -0.31% (IC=95% -0.23 a -0.53 após 3 a 4 meses p<0.001 Redução de HbA1c:	O tratamento periodontal pode ser eficaz na melhoria do controlo metabólico em termos de redução das concentrações de HbA1c e	A estimativa dos desvio-padrão utilizando os métodos citados poderia ser válida do ponto de vista matemático, mas pode não

Relação entre Doença Periodontal e Diabetes

		2.	Kiran et alii, 2005 Jones et alii, 2007 Singh et alii, 2008 Llambes et alii, 2008 O'Connell et alii, 2008 Katagiri et alii, 2009 Al-Zahrani et alii, 2011 Koromantzos et alii, 2011 Chen et alii, 2011 Sun et alii, 2011 Engelbretson et alii, 2011 Moeintaghavi et alii, 2012	-0.31% (IC=95% 0.11 a - 0.74 após 6 meses p=0.15 -Redução glicemia de jejum: -9.01mg/dL IC=95% -2.24 a -15.78 após 3 a 4 meses p=0.009 -Redução glicemia de jejum: -13.62mg/dL IC=95% 0.45 a -27.69 após 6 meses p=0.06 -Tratamento adjuvante de antimicrobianos: 0.27 mg/dL IC=95% 39.56 a -40.11 p=0.99.	da glicemia de jejum em pacientes com diabetes.	corresponder a valores reais. -heterogeneidade entre os estudos.
Engelbretson S. e Kocher T./ (2013)	RS+MA	Examinar o efeito do tratamento periodontal em diabéticos tipo 1 e tipo 2.	9 estudos: <u>RCT</u> Kiran et alii, 2005 Jones et alii, 2007 Yun et alii, 2007 Singh et alii, 2008 Sun et alii, 2009 Katagiri et alii, 2009 Koromantzos et alii, 2011 Chen et alii, 2012 Moeintaghavi et alii, 2012	Redução de HbA1c: -0.36% IC=95% -0.54 a - 0.19 p<0.0001.	Existe um efeito estatisticamente significativo da terapia periodontal na redução dos níveis de HbA1c semelhante ao observado em avaliações sistemáticas anteriores.	Pequeno tamanho da amostra e alto risco de viés continua a ser problemático para os estudos deste tipo. Terapia periodontal variou consideravelmente .
Janket S. et alii/ (2005)	MA	Quantificar os efeitos do tratamento periodontal nos níveis de HbA1c em pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2.	10 estudos: Miller et alii, 1992 Seppala and Ainamo 1994 Aldridge et alii, 1995 Aldridge et alii, 1995 Westfelt et alii, 1996 Grossi et alii, 1997 Christgau et alii, 1998 Stewart et alii, 2001 Iwamoto et alii, 2001 Rodrigues et alii, 2003	Redução de HbA1c: 0.38% 0.66% quando restringido a DM2, 0.71% com tratamento adjuvante de antibióticos. Nenhum deles significativo. Q estatístico=0.32 Q estatístico para DM2=0.18 p=0.99.	Não existem efeitos significativos, embora haja redução dos níveis de HbA1c. Mais estudos são necessários.	-Pequeno tamanho da amostra; Erros de média ao considerarem a população Comparações paralelas.
Darré L. et alii/ (2008)	MA	Análise do efeito da terapia periodontal em pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2.	17 estudos: <u>Não controlados</u> Al Mubarak et alii, (2002) Christgau et alii, (1998)	Diferença média padronizada de redução de HbA1c: 0.46 IC=95% 0.11 a 0.82.	O tratamento específico da doença periodontal em indivíduos diabéticos, pode melhorar o seu controle	Pequeno tamanho da amostra; diferenças entre os estudos em termos de tipo de

Relação entre Doença Periodontal e Diabetes

			<p>Faria-Almeida et alii, (2006) Fu et alii, (2000) Grossi et alii, (1997) Guo et alii, (2004) Iwamoto et alii, (2001) Llambés et alii, (2005) Miller et alii, (1992) Rodrigues et alii, (2003) Schara et alii, (2006) Seppälä et alii, (1994) Skaleric et alii, (2004) Smith et alii, (1996) Talbert et alii, (2006) Yang et alii, (2003) <u>Controlados</u> Aldridge et alii, (1995) Aldridge et alii, (1995) Calbacho et alii, (2005) Jones et alii, (2007) Kiran et alii, (2005) Mansouri et alii, (2006) Promsudthi et alii, (2005) Stewart et alii, (2001) Yun et alii, (2007)</p>	<p>Estes resultados sugerem uma redução significativa dos níveis de HbA1c de 0.79% IC=95% 0.19 a 1.40.</p>	<p>glicémico.</p>	<p>diabetes, idade da população, tempo de estudo e tipo de terapia periodontal</p>
Liew A. et alii/(2013)	MA	<p>Avaliar se o tratamento periodontal não cirúrgico reduz os níveis de HbA1c em pacientes diabéticos tipo 2.</p>	<p>6 estudos: RCT Kiran et alii, (2005) Promsudthi et alii, (2005) Jones et alii, (2007) Katagiri et alii, (2009) Chen et alii, (2012) Moeintaghavi et alii, (2012)</p>	<p>Redução de HbA1c: Tratados vs. não tratados -0.41% IC=95% -0.73 a -0.09 p=0.013 Sem tratamento adjuvante de antibióticos: -0.64% IC=95% -1.06 a -0.23 p=0.002 Com tratamento adjuvante: não significativo. p=0.06.</p>	<p>Existe um pequeno efeito benéfico do tratamento periodontal não-cirúrgico no controle glicêmico. No entanto, o efeito do uso de antibióticos como adjuvante permanece inconclusivo..</p>	<p>-escassez de ensaios clínicos randomizados, -pequeno tamanho da amostra no estudo, -variação de intervenção dentro e através de estudos. Esta meta-análise também não inclui publicações não-inglesas, que podem ser sistematicamente diferentes.</p>

Relação entre Doença Periodontal e Diabetes

Wang T. et alii /(2014)	MA	avaliar os efeitos das diferentes terapias periodontais no controle metabólico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doença periodontal.	4 estudos: <u>RCT</u> Gaikwad et alii, (2013) Gilowski et alii, (2012) Al-Zahrani et alii, (2009) O'Connell et alii, (2008)	Redução HbA1c: Tratados vs. não tratados: -0.238% IC=95% -0.616 a 0.140 p=0.217.	A evidência dos resultados é insuficiente para apoiar uma associação significativa entre a terapia periodontal e o controle metabólico em pacientes com DM2, No entanto , as evidências sugerem que a própria terapia periodontal melhora o controle metabólico e reforçam que a diabetes é um fator de risco para periodontite.	-pequeno número de estudos analisados -pequeno número de temas relacionados.
--------------------------------	----	---	---	--	--	---

Legenda: CCT- *Controlled clinical trial*; DM- Diabetes mellitus;DM1- Diabetes mellitus tipo 1; DM2- Diabetes mellitus tipo 2; DP- Doença periodontal; HbA1c- Hemoglobina glicosilada; IC- Intervalo de confiança; MA- Meta-análise; RCT- *Randomized clinical trial*; RS- Revisão sistemática; RS+MA- Revisão sistemática e Meta-análise.