

Cátia Sofia Alves Nunes

Tratamento periodontal e controlo metabólico da diabetes *mellitus*

- Revisão narrativa -

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto
2019

Cátia Sofia Alves Nunes

Tratamento periodontal e controlo metabólico da diabetes *mellitus*

- Revisão narrativa -

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto

2019

Cátia Sofia Alves Nunes

Tratamento periodontal e controlo metabólico da diabetes *mellitus*

- Revisão narrativa -

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

Cátia Sofia Alves Nunes

RESUMO:

Objetivo: Avaliar se o tratamento periodontal influencia o controlo metabólico da diabetes *mellitus*.

Materiais e Métodos: Efetuou-se uma pesquisa recorrendo à base de dados da *Pubmed* entre Agosto e Setembro de 2018. Apenas foram selecionadas revisões sistemáticas e meta-análises, publicadas em português e inglês, nos últimos cinco anos e realizadas em humanos. A pesquisa resultou num total de 7 estudos.

Resultados: Com base nos estudos apresentados, a terapia periodontal não cirúrgica, *per se*, influencia positivamente o controlo metabólico de pacientes diabéticos tipo 2 e parece ter um efeito benéfico em pacientes diabéticos tipo 1.

Conclusões: São necessários mais estudos, de alta qualidade, com amostras maiores e períodos de seguimento mais alargados, para confirmar ou refutar os resultados encontrados.

Palavras-chave: "*Diabetes Mellitus*" "*Doença Periodontal*", "*Terapia*"

ABSTRACT:

Aim: To evaluate whether periodontal treatment influences the metabolic control of diabetes *mellitus*.

Materials and Methods: A search was performed using the database *Pubmed* between August and September 2018. The selection of articles was based on exclusion and inclusion criteria, such as temporal limit (last 5 years), species (human), language (Portuguese, English), type of article (systematic reviews and meta-analyzes). 7 articles were selected

Results: Based on the studies presented, non-surgical periodontal therapy per se positively influences the metabolic control of type 2 diabetic patients and appears to have a beneficial effect in type 1 diabetic patients.

Conclusion: According to FEP (2016), a reduction of approximately 0.4% in HbA1C at 3 months, is clinically equivalent to the reduction of a second diabetes drug. Further studies, with more scientific evidence, are needed to confirm or refute the results found.

Key words: "*Diabetes Mellitus*", "*Periodontal Disease*", "*Therapy*"

AGRADECIMENTOS:

Aos meus pais por todo o esforço, carinho, apoio e força que me tem dado ao longo de todos estes anos, um muito obrigado.

À Dra. Patrícia Almeida Santos por todo o apoio, incentivo, disponibilidade e colaboração o meu muito obrigado.

Aos meus amigos agradeço por toda a preocupação e atenção, por todo o apoio, por toda a dedicação, por todas as histórias vividas, por serem especiais.

Aos meus familiares por todo o carinho, por todas as orações e por olharem sempre por mim.

A todos os professores que durante o meu percurso académico transmitiram valores que carrego para a vida.

Aos meus colegas agradeço por toda a ajuda e alegrias vividas ao longo destes 5 anos.

A vida é curta demais para se acordar com arrependimentos.

Ama as pessoas que te tratam bem.

Esquece aquelas que não.

A vida coloca cada um no seu lugar.

Tudo vai e vem por uma razão.

Se tens uma segunda oportunidade, agarra-a.

Ninguém disse que a vida seria fácil, só prometeu que iria valer a pena.

Vive, deixa viver e sê feliz!

António Feio

ÍNDICE

RESUMO:	V
ABSTRACT:	VI
AGRADECIMENTOS:.....	VII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	X
I. INTRODUÇÃO	1
1.1 Materiais e métodos	3
II. DESENVOLVIMENTO.....	4
2.1 Resultados	4
III. DISCUSSÃO.....	10
IV. CONCLUSÕES:	15
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	16

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DM – Diabetes mellitus

DP – Doença periodontal

DMT2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

DMT1- Diabetes *mellitus* tipo 1

HbA1C – hemoglobina glicosilada A1C

TNF – α – Factor de necrose tumoral alfa

CRP – proteína C reactiva

hsCRP – Alto teor de proteína C-reactiva sensível

RAR- Raspagem e Alisamento Radicular

IL- 6 – Interleucina 6

PS – profundidade de sondagem

FPG- Glicose plasmática em jejum

PC- Periodontite crónica

CHX- Clorhexidina

HS- Hemorragia à sondagem

I. INTRODUÇÃO

Considerada uma epidemia a nível mundial, a diabetes *mellitus* tem sido, nos últimos anos, a principal causa de morte em todo o mundo (Pérez-Losada *et al.*, 2016).

A diabetes divide-se, genericamente, em tipo 1 e tipo 2. A diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) caracteriza-se pelo seu aparecimento em pacientes mais jovens e pela destruição das células pancreáticas (Pérez-Losada *et al.*, 2016). Por seu lado, a diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) aparece devido a um decréscimo progressivo da sensibilidade à insulina levando, por conseguinte, a uma resistência à insulina, ou mesmo, a uma insuficiência pancreática na produção de insulina (Pérez-Losada *et al.*, 2016). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, no ano de 2030, estima-se que o número de diabéticos tipo 2 aumente para 439 milhões de pessoas (Mauri-Obradors *et al.*, 2017).

Esta patologia pode ser aferida e controlada pelo teste de hemoglobina glicosilada (HbA1C) que, por um lado, mede a glicemia nos últimos 2-3 meses e permite, por outro lado, a avaliação da eficácia terapêutica (Pérez-Losada *et al.*, 2016).

A diabetes *mellitus* caracteriza-se, de um modo geral, por situações de hiperglicemia crónica, com alterações no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, (Botero *et al.*, 2016 ; Pérez-Losada *et al.*, 2016) e por defeitos na secreção ou acção da insulina (Li *et al.*, 2015 ; Pérez-Losada *et al.*, 2016), que podem causar complicações micro e macrovasculares, tais como retinopatia, nefropatia e neuropatia (Botero *et al.*, 2016; Pérez-Losada *et al.*, 2016). Um bom controlo glicémico é um fator fundamental para a prevenção destas complicações (Li *et al.*, 2015). Os pacientes diabéticos apresentam ainda uma função prejudicada dos leucócitos polimorfonucleares (em termos de adesão, quimiotaxia e fagocitose), apresentam alteração nos linfócitos T e alteração na exposição de antigénios (Mauri-Obradors *et al.*, 2017).

A periodontite, por seu lado, é causada pela presença e infeção de microorganismos anaeróbios, num hospedeiro susceptível, que aderem às superfícies dentárias afetando as estruturas de suporte. Bactérias como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* estão associadas com a iniciação e progressão da periodontite (Botero *et al.*, 2016). Perante estes microorganismos, o organismo reage através da produção de mediadores inflamatórios, levando a uma elevação da concentração sérica

desses biomarcadores pró-inflamatórios (Artense *et al.*, 2015). Sendo uma doença com alta prevalência, a sua frequência e gravidade aparecem mais notórias em pacientes com patologias sistémicas associadas, como a diabetes *mellitus* (Teshome e Yitayeh., 2017).

Já foi amplamente demonstrado que a periodontite, tratando-se de uma doença inflamatória crónica, pode afetar negativamente a saúde sistémica de um indivíduo. Neste contexto, existem evidências consistentes e robustas, resultantes de estudos epidemiológicos transversais e prospetivos, que demonstram que a presença de periodontite severa afeta negativamente o controlo glicémico na diabetes (a periodontite aumenta o risco de um controlo glicémico inadequado em pacientes com diabetes *mellitus*) e a glicemia em pacientes não diabéticos. Além disso, em pacientes com diabetes, há uma relação direta e dose-dependente entre a gravidade da periodontite, as complicações da diabetes e a morbilidade associada. Mais ainda, evidências emergentes indicam um aumento do risco de aparecimento de diabetes em pacientes com periodontite (European Federation of Periodontology, 2016).

Mais recentemente, vários estudos têm defendido que o tratamento periodontal pode ter um efeito positivo no controlo metabólico destes pacientes (Santos *et al.*, 2015). Neste sentido, este trabalho de revisão narrativa pretende responder à pergunta se o tratamento periodontal influencia o controlo metabólico da diabetes *Mellitus*, tendo sido utilizada a ferramenta *Pubmed* para analisar artigos científicos relevantes para este tema.

A escolha da relação entre a diabetes *mellitus* e a doença periodontal como tema chave desta monografia, teve por base a minha experiência pessoal. Saber viver com uma patologia como a diabetes e acreditar no quanto a Medicina Dentária pode ajudar, com os médicos dentistas, pela proximidade de contacto, a desempenhar um papel fulcral na identificação da patologia e na prevenção das suas complicações, foram sem dúvida a motivação para a realização deste trabalho.

1.1 Materiais e métodos

De modo a dar resposta ao objetivo proposto, foi realizada uma pesquisa, entre Agosto de 2018 e Setembro de 2018 na base de dados da *Pubmed*.

Foram usadas as seguintes palavras ou expressões-chave: “*Diabetes Mellitus*”, “*Periodontal disease*” e “*therapy*”.

Apenas foram seleccionadas revisões sistemáticas e meta-análises, publicadas em português e inglês, nos últimos cinco anos e realizadas em humanos.

Conjugando as expressões-chave “*Diabetes Mellitus*” e “*Periodontal disease*” obteve-se um total de 44 artigos. Pela conjugação de “*Diabetes Mellitus*”, “*Periodontal disease*” e “*therapy*” obteve-se um total de 25 artigos.

Inicialmente a selecção de artigos foi feita com base no título. De seguida, foram lidos todos os *abstracts* e seleccionados os que correspondiam ao tema escolhido, excluindo-se os artigos em duplicado e os relacionados com a diabetes *mellitus* gestacional. Por fim, os artigos seleccionados foram lidos na sua totalidade.

De acordo com a estratégia de pesquisa acima referida, foram incluídas 3 revisões sistemáticas e 3 meta-análises e 1 revisão sistemática e meta-análise, perfazendo um total de 7 estudos.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1 Resultados

Wang et al., em **2014**, elaboraram uma meta-análise para avaliar os efeitos da terapia periodontal no controlo metabólico em pacientes diabéticos tipo 2 com diagnóstico de periodontite. Foram selecionados 4 estudos (Gilowski *et alii*, 2012; Gaikwad *et alii*, 2013; Al-Zahrani *et alii*, 2009; O'Connell *et alii*, 2008), que englobaram 143 pacientes com ambas as patologias, DMT2 e periodontite. O intervalo de *follow up* foi difícil de determinar por não ter sido referido num dos 4 estudos englobados. Os autores compararam as diferenças dos níveis de HbA1C pré e pós intervenção periodontal. Foram considerados dois grupos de estudo: um grupo de teste, 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 dos dados.

Os resultados indicam que a adição de doxiciclina como adjuvante da terapia periodontal não melhora significativamente o controlo metabólico. 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). Ou seja, apesar de não terem sido encontradas diferenças significativas entre os grupos, com e sem terapia com doxiciclina, a melhoria dos parâmetros clínicos foi óbvia e os sinais de melhoria no controlo metabólico sugerem principalmente que a terapia periodontal, por si só, é capaz de melhorar o controlo metabólico nos doentes diabéticos. De qualquer forma, atendendo ao pequeno número de estudos incluídos e ao pequeno número de indivíduos avaliados, os resultados desta meta-análise devem ser cautelosamente interpretados. Os autores salientam a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados de alta qualidade para confirmar os resultados obtidos.

Li et al., em **2015**, realizaram uma meta-análise para avaliarem se o tratamento periodontal não cirúrgico consegue reduzir os níveis de HbA1C em diabéticos tipo 2 com diagnóstico de periodontite crónica. Selecionaram 9 ensaios clínicos randomizados (Kiran *et alii*, 2005; Chen *et alii*, 2012; Koromantzos *et alii*, 2012; Moeintaghavi *et alii*, 2012; Singh *et alii*, 2008; Zhang *et alii*, 2013; Engebretson *et alii*, 2013; Gay *et alii*, 2014; Raman *et alii*, 2014), com períodos de *follow up* de 3 a 6 meses. A amostra total compreendeu 1066 pacientes. Os

autores concluíram que a intervenção periodontal não cirúrgica pode reduzir os níveis de HbA1C. De facto, em todos os 9 estudos avaliados, o tratamento periodontal parece ser capaz de melhorar o controlo metabólico nos pacientes diabéticos. Quando estratificados pelo tamanho da amostra a análise mostrou que nos estudos com um tamanho de amostra inferior ($n < 80$), os resultados demonstram uma melhoria de 0,46% na redução da HbA1C com a intervenção periodontal não cirúrgica, quando comparado com nenhum tratamento. Inversamente ensaios com grande tamanho de amostra ($n > 80$) mostraram um tamanho de efeito insignificante. Um tamanho de efeito moderado na redução de HbA1C ($-0,27\%$ HbA1C, IC 95%: $-0,46$; $-0,07$) foi observado ao avaliar todos os 9 estudos. No entanto, de acordo com os autores, a redução do valor clínico de HbA1C não pode ser negligenciada.

A terapia periodontal não cirúrgica pode ser uma forma adjuvante de melhorar o controlo glicémico. Foi sugerido que 1% de redução nos níveis de HbA1C significa uma redução de 35% complicações. Também se estimou que uma redução de 10% na mortalidade está associada a uma redução de 0,2% na HbA1C. Portanto, apesar do efeito modesto do tamanho da redução do nível de HbA1C, os regimes de tratamento periodontal não cirúrgico melhoram o controlo glicémico. Salientam, no entanto, que estes resultados devem ser interpretados com cuidado devido à heterogeneidade obtida ($p = 0,080$), ao pequeno tamanho amostral e às discrepâncias quanto à variação do nível de HbA1C na *baseline*, quanto aos regimes de tratamento de DM2 e quanto à severidade de periodontite crónica observados nos vários estudos. Por estes motivos, os autores afirmam que mais ensaios clínicos multicêntricos randomizados de alta qualidade são necessários para confirmar os resultados.

Artense et al., em 2015, avaliaram o efeito da terapia periodontal sobre os níveis séricos dos marcadores inflamatórios em pacientes com DM2. Os autores seleccionaram 9 ensaios clínicos (O'Connell *et alii*, 2008; Dag *et alii*, 2009; Katagiri *et alii*, 2009; Kadesler *et alii*, 2011; Sun *et alii*, 2011; Auyeung *et alii*, 2012; Chen *et alii*, 2012; Koromantzos *et alii*, 2012; Lin *et alii*, 2012), dos quais 6 eram ensaios clínicos randomizados, compreendendo uma amostra total de 623 participantes e um período de acompanhamento entre 1 e 12 meses. Como critério de inclusão, os estudos teriam que ter avaliado os seguintes biomarcadores inflamatórios no soro: hs-CRP ou CRP, IL-6 e TNF- α . O tipo de tratamento periodontal efetuado nos diferentes grupos de teste dos vários estudos incluídos consistiu em terapia periodontal não cirúrgica, com ou sem o uso adjuvante de antibióticos tópicos ou sistémicos. Apenas num dos estudos foi aplicada terapia cirúrgica. Verificou-se que nos grupos teste onde

foi aplicada terapia periodontal, adjuvada ou não pelo uso de antibióticos, em DM2 e com diversos graus de periodontite, os níveis de hs-CRP e TNF- α foram estatisticamente reduzidos em comparação com os grupos de controlo onde os pacientes tinham diversos graus de periodontite com ou sem DM2 e não foi aplicada terapia periodontal. Em relação à IL-6, os estudos não foram em número suficiente e os poucos disponíveis demonstraram demasiada heterogeneidade.

Os autores reforçam a importância do tratamento periodontal em diabéticos tipo 2, concluindo que o tratamento reduz a inflamação sistémica nestes pacientes. No entanto, salientam que os estudos analisados tinham alto risco de viés, que existem poucos ensaios clínicos randomizados que avaliem os efeitos da terapia periodontal em diabéticos e que os resultados podem ter sido influenciados por fatores relacionados com o recrutamento, com os critérios de inclusão, com a toma de medicação durante o período de seguimento e/ou com o controlo do índice de massa corporal. Outra limitação é não existir um controlo claro sobre o controlo glicémico dos pacientes durante o período de acompanhamento do estudo.

Santos *et al.*, em 2015, de modo a avaliarem o uso de antibióticos sistémicos no tratamento periodontal em pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2, realizaram uma revisão sistemática de 5 ensaios clínicos controlados (Grossi *et alii*, 1996; Deo *et alii*, 2012; Botero *et alii*, 2013; Miranda *et alii*, 2014; Tsalikis *et alii*, 2014), com um *follow-up* de pelo menos 6 meses. As modalidades terapêuticas avaliadas foram raspagem e alisamento radicular (RAR) associada ao uso de antibióticos sistémicos, tais como doxiciclina sistémica, hiclato de doxiciclina, azitromicina, metronidazol ou doxiciclina subantimicrobial (SDD) (grupo teste), ou apenas RAR isolada e placebos (grupo de controlo). Os resultados mostram que o uso de antibióticos adjuvante ao tratamento periodontal (RAR) em pacientes diabéticos proporciona uma redução adicional na profundidade de sondagem e na hemorragia à sondagem, tendo-se verificado uma redução média de 0,22 milímetros na profundidade de sondagem (PS) e uma redução média de 4% na hemorragia à sondagem (HS). A Amoxicicilina 500mg/3xdia, durante 14 dias e o metronidazol 400mg/3xdia, durante 14 dias, parecem ser os antibióticos mais eficazes, em combinação com a RAR no tratamento periodontal. De qualquer forma, os autores afirmam que os resultados devem ser interpretados com cautela, apesar da significância estatística alcançada e da relevância clínica, existindo uma preocupação com o aumento indiscriminado do uso de antibióticos no mundo e o conseqüente aumento da resistência microbiana. Para além disso, Santos *et al.* (2015) encontraram limitações no estudo que se prendem com o risco

de viés, o risco de polarização, a diversidade de exposição ao tabaco, o nível de controlo metabólico e com os diferentes tipos e regimes de antibióticos. Sendo assim, é fundamental o bom senso por parte dos médicos dentistas para o uso de antibióticos em pacientes diabéticos caso o benefício clínico não seja altamente relevante.

Pérez-Losada *et al.*, em **2016**, efetuaram uma revisão sistemática para avaliar a possível correlação entre o tratamento periodontal e o controlo metabólico da diabetes tipo 2. Foram selecionados 13 artigos (Telgi *et alii*, 2013; Santos *et alii*, 2013; Engebretson *et alii*, 2013; Botero *et alii*, 2013; Gaikwad *et alii*, 2013; Engebretson *et alii*, 2013; Pradeep *et alii*, 2013; Raman *et alii*, 2014; Koromantzos *et alii*, 2014; Gay *et alii*, 2014; Saengtipbovor *et alii*, 2014; Miranda *et alii*, 2014; López *et alii*, 2014), com períodos de *follow up* de 3 a 12 meses, que incluíram, no total, 1912 pacientes. O tipo de tratamento periodontal efetuado na maioria das intervenções do grupo de tratamento consistiu em motivação e instruções de higiene oral e terapia periodontal não cirúrgica, com ou sem o uso adjuvante de antibióticos.

Em 7 dos 13 artigos (Telgi *et alii*, 2013; Botero *et alii*, 2013; Gaikwad *et alii*, 2013; Engebretson *et alii*, 2013; Pradeep *et alii*, 2013; Raman *et alii*, 2014; Saengtipbovor *et alii*, 2014), que compreenderam um total de 998 pacientes, foi encontrada uma associação positiva entre a melhoria do controlo metabólico da diabetes e o tratamento periodontal. Contrariamente, nos restantes 6 estudos (Santos *et alii*, 2013; Engebretson *et alii*, 2013; Koromantzos *et alii*, 2014; Gay *et alii*, 2014; Miranda *et alii*, 2014; López *et alii*, 2014), que avaliaram 914 pacientes, não foi encontrada nenhuma associação positiva entre o controlo metabólico e o tratamento periodontal.

É, no entanto, importante referir que nem todos os grupos apresentavam a mesma dimensão amostral, os mesmos critérios de inclusão, os mesmos protocolos de tratamento e/ou os mesmos períodos de *follow up*, o que, de acordo com os autores, gerou alguma dificuldade na análise e interpretação dos resultados.

Botero *et al.*, em **2016**, numa revisão sistemática que avaliou 13 revisões sistemáticas e/ou meta-análises (Simpson *et alii*, 2015; Li *et alii*, 2015; Wang *et alii*, 2014; Mauri-Obradors *et alii*, 2014; Sun *et alii*, 2014; Wang *et alii*, 2014; Corbella *et alii*, 2013; Engebretson and Kocher, 2013; Sgolastra *et alii*, 2013; Liew *et alii*, 2013; Simpson *et alii*, 2010; Teeuw *et alii*, 2010; Janket *et alii*, 2005), pretenderam avaliar o efeito do tratamento periodontal sobre o controlo glicémico em pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 e com periodontite.

Em 5 das 13 revisões (Li *et alii*, 2015; Sun *et alii*, 2014; Wang *et alii*, 2014; Sgolastra *et alii*, 2013; Liew *et alii*, 2013;) que avaliaram se o tratamento periodontal não cirúrgico auxilia no controlo glicémico em diabéticos tipo 2 e com periodontite foi possível verificar que o tratamento periodontal não cirúrgico pode ajudar a melhorar o controlo glicémico. Mais ainda, verificou-se que cada decréscimo de um ponto percentual na HbA1C (de 9% para 8%, por exemplo), leva a uma redução de 35% do risco de complicações.

Em 8 das 13 revisões (Simpson *et alii*, 2015; Wang *et alii*, 2014; Mauri-Obradors *et alii*, 2014; Corbella *et alii*, 2013; Engebretson and Kocher, 2013; Simpson *et alii*, 2010; Teeuw *et alii*, 2010; Janket *et alii*, 2005) que avaliaram se o tratamento periodontal não cirúrgico auxilia no controlo glicémico em diabéticos tipo 1 ou 2 e com periodontite foi possível verificar diferenças entre a HbA1C inicial e a final, após terapia periodontal.

O tipo de tratamento periodontal efectuado na maioria das intervenções do grupo de teste consistiu em terapia periodontal não cirúrgica, coadjuvada ou não por antibióticos. Foi também aplicada cirurgia periodontal em 2 estudos (Simpson *et alii*, 2015; Engebretson and Kocher, 2013) coadjuvada ou não por antibióticos e no caso de Engebretson and Kocher, 2013 coadjuvada por antibióticos ou anti-inflamatórios. Os grupos de controlo receberam destartarização ou nenhum tipo de tratamento.

Os autores defendem que são necessários mais estudos, com tamanhos de amostra e períodos de *follow-up* maiores para confirmar (ou refutar) a ideia de que a terapia periodontal melhora o controlo glicémico de diabéticos tipo 2 com diagnóstico de periodontite. Por outro lado, alertam para a pouca disponibilidade de estudos relativos ao efeito da terapia periodontal no controlo glicémico em diabéticos tipo 1. A presença de estudos de curto prazo, com um pequeno tamanho de amostra e os elevados níveis de heterogeneidade são apontados como as principais limitações dos estudos.

Teshome e Yitayeh, em 2017, realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para analisar o efeito da terapia periodontal sobre os níveis de glicose plasmática em jejum e sobre o controlo glicémico, em diabéticos tipo 2. Foram selecionados 7 estudos (Koromantzios *et alii*, 2011; Kumar *et alii*, 2015; Kanduluru and Naganandini, 2014; Engebretson *et alii*, 2013; Gay *et alii*, 2014; Kaur *et alii*, 2015; Telgi *et alii*, 2013), com períodos de *follow-up* entre os 3 e os 6 meses, que envolveram 473 pacientes no grupo de intervenção (RAR e doxiciclina sistémica) e 467 pacientes no grupo de controlo (que não receberam qualquer tipo de tratamento,

ou receberam instruções de higiene oral, nomeadamente técnicas de escovagem), totalizando 940 pacientes.

A diferença média da HbA1C variou de 0,02 para 0,88 no grupo de intervenção e -0,23 a 0,3 no grupo de controlo. Uma significativa redução da HbA1C foi observada na análise agrupada entre o grupo de intervenção e de controlo com uma redução de 0,48% da HbA1C (IC 95%: 0,18 - 0,78) ao fim de 3 meses de acompanhamento e uma redução de 0,53% (IC 95%: 0,24 – 0,81) no final do período de *follow-up*. O efeito da terapia periodontal sobre a glicose plasmática em jejum favorece o grupo de intervenção, sendo a diferença média calculada de 8,95 mg/dL.

Os autores concluíram que a terapia periodontal é eficiente no controlo glicémico em pacientes com DMT2. Mais ensaios clínicos randomizados de alta qualidade são necessários para confirmar os resultados. Destacam, no entanto, que devido a problemas financeiros só foi possível obter artigos completos publicados em inglês e que a maioria dos estudos incluíam um pequeno tamanho amostral, diferenças na variação do nível de HbA1C na *baseline* entre os diferentes grupos, diferentes definições e períodos de tratamento e alguns estudos não relatavam o desvio padrão de mudança de HbA1C e FPG (glicose plasmática em jejum), sendo os dados obtidos por cálculo.

III. DISCUSSÃO

O objetivo principal desta revisão narrativa era avaliar qual a influência do tratamento periodontal no controlo metabólico da diabetes *mellitus*. Para isso, e depois de aplicados os critérios de inclusão já mencionados, foram incluídas 3 revisões sistemáticas (Santos *et al.*, 2015; Pérez-Losada *et al.*, 2016; Botero *et al.*, 2016), 3 meta-análises (Wang *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2015; Artense *et al.*, 2015) e 1 revisão sistemática com meta-análise (Teshome e Yitayeh, 2017).

Na literatura científica consultada, as avaliações dos níveis de HbA1C, pré e pós tratamento periodontal, foram realizadas em pacientes diabéticos com diagnóstico de periodontite. As comparações foram feitas entre grupos de controlo (que recebiam ou não terapia periodontal) e grupos de intervenção (sujeitos a tratamento periodontal isolado ou em associação a antibióticos). De um modo geral, os estudos utilizaram intervalos de confiança de 95% e períodos de *follow-up* de pelo menos 3 meses.

Dos 7 estudos incluídos, a grande maioria (Santos *et al.*, 2015; Pérez-Losada *et al.*, 2016; Botero *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2015; Artense *et al.*, 2015; Teshome e Yitayeh, 2017) demonstrou que o tratamento periodontal influencia de forma positiva o controlo glicémico de pacientes diabéticos tipo 2. No entanto, Pérez-Losada *et al.*, em 2016, verificaram que, se por um lado, em 7 dos 13 estudos avaliados, se observou uma melhoria no controlo metabólico com tratamento periodontal, contrariamente, os restantes 6 estudos incluídos não mostram qualquer tipo de benefício no controlo metabólico destes pacientes, pelo que os dados envolvem ainda alguma controvérsia.

Lamentavelmente, no que respeita à diabetes *mellitus* tipo 1, a informação é escassa e é de salientar que apenas Santos *et al.*, em 2015 e Botero *et al.*, em 2016, incluíram diabéticos tipo 1 nos seus estudos. Apesar da escassez de informação, os autores concluíram que, também em diabéticos tipo 1, a terapia periodontal parece influenciar de forma positiva o controlo glicémico destes pacientes, tendo verificado diferenças entre as HbA1C iniciais e finais, que sugerem que o tratamento periodontal, *per se*, melhora os níveis de HbA1C.

Outra questão importante e que merece ser salientada é o facto de, nos artigos analisados, muitos terem incluído o uso de antibioticoterapia em pelo menos alguns dos seus grupos de intervenção (Santos *et al.*, 2015; Pérez-Losada *et al.*, 2016; Botero *et al.*, 2016; Li *et al.*,

2015; Artense *et al.*, 2015; Teshome e Yitayeh, 2017). Os resultados sugerem, na sua maioria, que a adição de antibióticos parece estar associada a melhorias adicionais no controlo da glicemia, em pacientes diabéticos tipo 2, com resultados superiores, ao nível da redução inflamatória sistémica e local, dos parâmetros clínicos periodontais e dos níveis de HbA1C, pelo que o seu uso parece fazer sentido (Artense *et al.*, em 2015; Santos *et al.*, em 2015; Botero *et al.*, em 2016; Pérez-Losada *et al.*, 2016; Teshome e Yitayeh, 2017). De qualquer forma, os autores alertam que deve caber ao médico dentista a sensatez da aplicação de antibioterapia como coadjuvante ao tratamento periodontal. Apenas Wang *et al.*, em 2014, nos três estudos analisados, não encontraram diferenças significativas entre os grupos, com e sem antibiótico (neste caso, a doxiciclina), sugerindo que a adição de antibiótico não apresenta benefícios face à terapia periodontal isolada na melhoria do controlo metabólico em diabéticos.

No que concerne à diabetes tipo 1, os dois estudos que incluíram estes pacientes na sua análise, referem que, atendendo à escassez de estudos relativos ao tema, não é possível concluir que a terapia periodontal coadjuvada por agentes antimicrobianos influencie o controlo glicémico destes pacientes de forma mais significativa.

Neste ponto, há ainda a referir a falta de homogeneidade entre os tipos e os regimes de antibióticos selecionados, pelo que qualquer conclusão ou diretiva consciente neste sentido, nos parece precoce e insensata.

Tal como já referido anteriormente, existem evidências consistentes e robustas, resultantes de estudos epidemiológicos transversais e prospetivos, que demonstram que a presença de periodontite severa afeta negativamente o controlo glicémico na diabetes, ou seja, a presença de periodontite aumenta o risco de um controlo glicémico inadequado em pacientes com diabetes *mellitus*. Além disso, em pacientes com diabetes, há uma relação direta e dose-dependente entre a gravidade da periodontite, as complicações da diabetes e a morbilidade associada.

Neste contexto, os estudos analisados revelam resultados encorajadores. Li *et al.*, em 2015, verificaram que o tratamento periodontal não cirúrgico estava associado a uma melhoria de 0,46% na redução da HbA1C. Da mesma forma, Teshome e Yitayeh, em 2017, demonstraram uma redução de 0,48% na redução da HbA1C em 3 meses e uma redução de 0,53% no final do período de 6 meses de *follow-up*. Ora, se atendermos a que cada decréscimo de um ponto

percentual na HbA1C leva a uma redução de 35% do risco de complicações (Botero *et al.*, em 2016), os resultados não devem, de forma alguma ser ignorados. Além disso, também se estimou que uma redução de 10% na mortalidade está associada a uma redução de 0,2% na HbA1C. Mais ainda, de acordo com a Federação Europeia de Periodontologia (2016), uma redução de aproximadamente 0,4% na HbA1C aos 3 meses, representa um impacto clínico equivalente à redução de um segundo fármaco para a diabetes.

Importa, no entanto, destacar que, quando os dados foram estratificados de acordo com o tamanho da amostra, a análise de subgrupos, de pequenos ensaios, mostrou um maior tamanho de efeito, pois um pequeno tamanho de amostra, com uma maior variância, é mais provável de sobrestimar os tamanhos de efeito quando comparados com grandes ensaios. Inversamente, ensaios com grande tamanho de amostra ($n > 80$) mostraram um tamanho de efeito menor ou insignificante (Li *et al.*, 2015). Apesar disto, e por tudo o que foi anteriormente mencionado, a redução do valor clínico de HbA1C verificado nos diferentes estudos, não pode ser negligenciada.

Por tudo o exposto, são necessários mais ensaios clínicos multicêntricos randomizados controlados, de alta qualidade, com amostras maiores e períodos de seguimento mais alargados, para confirmar ou refutar os resultados encontrados.

As discrepâncias e heterogeneidade dos resultados verificadas podem dever-se aos diferentes critérios de seleção utilizados, ao pequeno tamanho amostral comum aos vários estudos, aos diferentes desenhos e protocolos empregues, às discrepâncias quanto à variação do nível de HbA1C na *baseline*, aos múltiplos regimes de tratamento, ou mesmo às próprias definições da doença periodontal e/ou da diabetes observadas nos vários estudos.

Assim, apesar das limitações deste trabalho, podemos concluir, com base nos estudos apresentados, que a terapia periodontal não cirúrgica, *per se*, influencia positivamente o controlo metabólico de pacientes diabéticos tipo 2 e parece ter um efeito benéfico em pacientes diabéticos tipo 1, embora sejam necessários mais estudos, com maior evidência científica para apurar os benefícios.

Quanto à necessidade de antibioticoterapia como coadjuvante à terapia periodontal não cirúrgica, mais estudos são necessários para se poder, conscientemente, advogar a sua utilização. Neste aspeto, importa definir qual ou quais os antibióticos de eleição e os regimes

terapêuticos a aplicar, caso se confirme o seu efeito benéfico adicional. Contudo, a preocupação com o aumento indiscriminado do uso de antibióticos no mundo e o consequente aumento da resistência microbiana, não deve ser negligenciada.

Até que estas respostas sejam encontradas, a Federação Europeia de Periodontologia, estabeleceu, em 2016, uma série de diretrizes, que enumeramos de seguida, e que devem ser aplicadas no tratamento de doentes com diabetes *mellitus*.

Desde logo, os pacientes com diabetes devem ser informados de que o risco de doença periodontal aumenta com um mau controlo da diabetes. Por outro lado, se já sofrem de doença periodontal, deve ser-lhes transmitido que o seu controlo glicémico pode ser mais difícil e que, por isso, apresentam maior risco de desenvolver complicações diabéticas, como doenças cardiovasculares e renais.

Como parte de sua avaliação inicial, os pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2 devem receber um exame oral completo, que deve incluir um exame periodontal abrangente. Para todos os pacientes recém-diagnosticados com diabetes tipo 1 e tipo 2, os exames periodontais subsequentes devem ocorrer (conforme orientação dos profissionais da área médico-dentária) como parte da gestão contínua da diabetes. Mesmo se, inicialmente, não apresentarem periodontite, uma revisão periodontal anual é recomendada.

Pacientes diabéticos que apresentam sinais e sintomas evidentes de periodontite, incluindo dentes com mobilidade não associada a trauma, espaçamento ou alterações da posição dos dentes e/ou abscessos gengivais ou supuração, requerem uma avaliação periodontal imediata.

Pacientes com diabetes e já com ausências dentárias devem ser encorajados a tratamentos de reabilitação para restaurar uma mastigação adequada e consequentemente uma nutrição adequada.

A educação em saúde oral deve ser fornecida a todos os pacientes com diabetes. Para crianças e adolescentes diagnosticados com diabetes, recomenda-se a triagem oral anual entre os 6 e os 7 anos de idade, mediante encaminhamento a um médico dentista.

Pacientes com diabetes devem ser informados de que outras condições orais, como síndrome de boca seca e/ou “*burning mouth*”, podem ocorrer e, em caso afirmativo, devem procurar orientação do médico dentista. Além disso, os pacientes com diabetes estão em maior risco de

infecções fúngicas por via oral e experimentam uma pior cicatrização do que aqueles que não têm diabetes.

Por fim, pacientes que se apresentam sem um diagnóstico de diabetes, mas com fatores de risco óbvios para a diabetes tipo 2 e com sinais de periodontite, devem ser informados sobre o seu risco de vir a ter diabetes, avaliado com um teste de HbA1C, e/ou encaminhados a um médico para testes de diagnóstico e acompanhamento.

IV. CONCLUSÕES:

Existem evidências que demonstram que a presença de periodontite severa afeta negativamente o controlo glicémico na diabetes. Além disso, em pacientes com diabetes, há uma relação direta e dose-dependente entre a gravidade da periodontite, as complicações da diabetes e a morbidade associada.

Apesar das limitações deste trabalho, podemos concluir, com base nos estudos apresentados, que a terapia periodontal não cirúrgica, *per se*, influencia positivamente o controlo metabólico de pacientes diabéticos tipo 2 e parece ter um efeito benéfico em pacientes diabéticos tipo 1, embora sejam necessários mais estudos, com maior evidência científica para apurar os benefícios.

Ainda assim, os estudos analisados revelam resultados encorajadores, tendo verificado que o tratamento periodontal não cirúrgico está associado a uma melhoria de 0,46 a 0,48% na redução da HbA1C aos 3 meses e de 0,53% ao fim de 6 meses. Os dados encontrados estão de acordo com os publicados pela Federação Europeia de Periodontologia (2016), acrescenta que uma redução de aproximadamente 0,4% na HbA1C aos 3 meses, representa um impacto clínico equivalente à redução de um segundo fármaco para a diabetes.

Quanto à necessidade de antibioticoterapia como coadjuvante à terapia periodontal não cirúrgica, mais estudos são necessários para se poder, conscientemente, advogar a sua utilização. Neste contexto, permanece por esclarecer qual ou quais os antibióticos de eleição e os regimes terapêuticos a aplicar, caso se confirme o seu efeito benéfico adicional. Contudo, a preocupação com o aumento indiscriminado do uso de antibióticos no mundo e o conseqüente aumento da resistência microbiana, não deve ser negligenciada.

Em suma, são necessários mais estudos, com maior evidência científica, para confirmar ou refutar os resultados encontrados.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Artense, H. et alli (2015). Periodontal Therapy and systemic Inflammation in type 2 Diabetes Mellitus: a meta- analysis. *Plos one* May, pp. 1-14

Botero, JE et alli (2016). Periodontal treatment and glycaemic control in patients with diabetes and periodontitis: na umbrela review. *Australian Dental Journal* 61, pp. 134-148

European Federation of Periodontology, (2016). Perio and General Health. [Em linha]. Disponível em < <http://www.efp.org/efp-manifesto/>> [Consultado em 29/10/2018].

Li, Q. et alli (2015). Effect of non-surgical periodontal treatment on glyceimic control of patients with diabetes: A meta analysis of randomized controlled trials. *Trials* 16: 291, pp. 1-8

Mauri- Obradors, E. et alli (2017). Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Medicina Oral Patologia Oral Cirurgia Bucal*, September 1;22 (5), pp. 586-594

Pérez-Losada, F. et alli (2016). Correlations between periodontal disease management and metabolic controlo f type 2 diabetes mellitus. A systematic literature review. *Medicina Oral Patologia Oral Cirurgia Bucal*, July 1;21 (4), pp. 440-446

Santos, C. et alli (2015). Systemic Antibiotics in Periodontal Treatment of Diabetic Patients: A systematic review. *Plos one* December, pp. 1-11

Teshome, A. e Yitayeh, A. (2017). The effect of periodontal therapy on glyceimic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BioMed Central Oral Health*, 17:31, pp. 1-11

Wang, T. et alli (2014) Effects os Periodontal Therapy on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. A meta analysis. *Medicine* 93, 28, December, pp. 1-7