

Anais Inès Sophia Achache

Periodontite crónica e *Diabetes Mellitus*: uma relação bidirecional– revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências de Saúde

Porto, 2023

Anais Inès Sophia Achache

Periodontite Crónica e *Diabetes Mellitus*: uma relação bidirecional– revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências de Saúde

Porto, 2023

Anais Inès Sophia Achache

Periodontite Crónica e *Diabetes Mellitus*: uma relação bidirecional– revisão narrativa

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do grau

de mestrado em Medicina Dentária

Anais Inès Sophia Achache

RESUMO

A *diabetes mellitus* é uma doença sistémica crónica caracterizada por um aumento dos níveis de glicose no sangue devido a uma produção insuficiente de insulina ou a um defeito na sua ação pelo organismo ou ambas. Segundo a IDF (*International Diabetes Federation*), em 2021 a *diabetes mellitus* afetava 537 milhões de pessoas em todo o mundo e está entre as 10 principais causas de mortalidade a nível mundial, associando-se complicações micro e macro vasculares. Por outro lado, a doença periodontal afeta 20-50% da população mundial, sendo uma doença inflamatória de origem infecciosa que afeta os tecidos de suporte do dente. Esta doença é considerada a 6ª complicação da diabetes. Vários artigos científicos têm destacado uma relação bidirecional entre a *diabetes mellitus* e a periodontite crónica, sendo a *diabetes mellitus* um fator de risco para o desenvolvimento e agravamento da periodontite crónica, assim como, a periodontite crónica pode agravar o controlo glicémico nestes doentes. O objetivo desta revisão narrativa com critérios sistematizados é rever a evidência científica existente com o intuito de perceber esta relação bidirecional entre as duas patologias predominantes no mundo, sendo a importância do papel da equipa médica na prevenção e monitorização de possíveis complicações. Segundo a literatura, existe uma relação próxima entre as duas patologias, contudo são necessários mais estudos com mais variáveis, com o objetivo de perceber melhor os fenómenos associados a esta relação.

Palavras-chave: «*Chronic periodontitis*», «*diabetes mellitus*», «*periodontal therapy*», «*relationship*», «*inflammation*»;

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic systemic disease characterised by an increase in blood glucose levels due to insufficient production of insulin or a defect in its action by the body, or both. According to the IDF (International Diabetes Federation), in 2021 diabetes mellitus affect 537 million people worldwide and is among the 10 main causes of mortality at world level, associated with micro and macro vascular complications. On the other hand, periodontal disease affects 20-50% of the world's population and is an inflammatory disease of infectious origin that affects the tissues supporting the teeth. This disease is considered to be the 6th complication of diabetes. Several scientific studies have highlighted a bidirectional relationship between diabetes mellitus and chronic periodontitis, diabetes mellitus being a risk factor for the development and worsening of chronic periodontitis, and chronic periodontitis may worsen glycaemic control in these patients. The aim of this narrative review is to analyse the existing scientific evidence in order to understand this bidirectional relationship between these two pathologies which are prevalent worldwide, and the importance of the role of the medical team in the prevention and monitoring of possible complications. According to the literature, there is a close relationship between the two pathologies, but further studies with more variables are needed in order to better understand the phenomena associated with this relationship.

Keywords: «*Chronic periodontitis*», «*diabetes mellitus*», «*periodontal therapy*», «*relationship*», «*inflammation*»;

AGRADECIMENTOS

Para o meu professor, Tiago José Martins, expresso minha gratidão pela paciência, rigor, e pela ajuda prestada durante a redação deste trabalho.

Aos meus pais, Myriam e Karim, que sacrificaram muito nestes últimos anos, que sempre acreditaram em mim e que sempre me pressionaram a dar o melhor de mim.

Obrigado por me terem dado tanto amor e estima, é graças a vocês que estou onde estou hoje e é tudo para vocês.

A Rayane, meu irmão, que tanto me irritas como me fazes rir, que estarás sempre presente para me ajudar e para me chatear. Amo-te incondicionalmente, obrigada pelo teu apoio.

À minha avó Nanaa, és um exemplo para mim, obrigada por tudo o que fizeste por mim. Aos meus avós lá em cima, obrigado pelas vossas estrelas da sorte.

À ti, Tomás, pelo teu apoio constante ao longo dos últimos anos, obrigado por me fazeres rir e por estares sempre presente, e à tua mãe por toda a sua ajuda e bondade.

À Katia, minha parceira clínica, obrigado por tudo.

E por fim, Romane, Emma, Juliette e os meus amigos de "la coloc", sem os quais todos estes anos não teriam tido o mesmo gosto.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	x
ÍNDICE DE TABELAS	xi
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	xii
I. INTRODUÇÃO	1
1. Materiais e métodos	2
II. DESENVOLVIMENTO.....	2
1. Definição, epidemiologia e classificação da <i>Diabetes Mellitus</i>	2
i. Complicações associadas à DM	3
2. Periodontite crónica.....	4
i. Classificação da periodontite	5
3. Interrelação entre DM e Periodontite	5
i. Mecanismo do possível impacto da DM na periodontite.....	5
ii. Evidência científica da relação entre DM e periodontite.....	7
iii. Mecanismo do possível impacto da periodontite no DM	8
iv. Evidencia científica da relação da PC na DM.....	9
v. Evidência científica do impacto do tratamento periodontal na DM.....	10

III. DISCUSSÃO.....	13
IV. CONCLUSÃO	15
BIBLIOGRAFIA.....	16
ANEXOS.....	21

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diabetes e doenças orais, os mecanismos simplificados da relação bidireccional... 22

Figura 2: Resumo das principais manifestações orais relacionadas com a diabetes que afetam o periodonto esfera=ambiente oral..... 22

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Critérios para o diagnóstico de diabetes (adaptado de ADA, 2022)	21
Tabela 2: As principais manifestações orais da diabetes (adaptado de Ternois 2017)	21

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AAP	<i>American Academy of Periodontology</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGEs	<i>Advanced Glycation End Products</i>
BOP	Hemorragia na sonda
CAL	Clinical Attachment Loss
CI	Confidence Interval
CPI	Índice periodontal comunitário
CRP	Proteína c reativa
DM	Diabetes mellitus
DMT1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
DMT2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
EFP	<i>European Federation of Periodontology</i>
EUA	Estados Unidos da América
FPG	Fasting Plasma Glucose
g	Gramas
HbA1c	Hemoglobina Glicada
hs-CRP	Proteína c reativa de alta sensibilidade
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL-1-β	Interleucina 1 Beta

IL-6	Interleucina 6
kg/m²	Quilograma por metro quadrado
mg / dl	Miligrama por decilitro
mm	Milímetro
mmol / l	Milimol por litro
MMPs	Metaloproteinases artificiais
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPG	Osteoprotegerina
PC	Periodontite crónica
PIC	Perda de inserção clínica
PPD	<i>Probing Pocket Depth</i>
PS	Profundidade de sondagem
RAGES	Recetores <i>Advanced Glycation End Products</i>
RANK	Ativador recetor do fator nuclear kappa B
RR	<i>Relative Risk</i>
SRR	<i>Summary relative risk</i>
TNF-α	Fator de necrose tumoral

I. INTRODUÇÃO

A periodontite e *diabetes mellitus* (DM) são duas doenças crónicas que estão a afetar cada vez mais pessoas em todo o mundo. Vários estudos relataram a elevada prevalência destas doenças, que continuará a aumentar nos próximos anos.

A saúde oral é influenciada pela saúde sistémica e uma das doenças crónicas mais comuns encontradas na prática dentária é a *diabetes mellitus*. Segundo a literatura, a diabetes pode agravar as infeções orais e vice-versa (Kudiyirickal e Pappachan, 2015).

Em 2021, a DM afetou mais de 537 milhões de pessoas em todo o mundo e espera-se que atinja 643 milhões de adultos em todo o mundo até 2030. A DM é uma doença metabólica relacionada com a regulação disfuncional da glucose no sangue, levando a uma hiperglicemia crónica (IDF, 2021).

No que diz respeito à periodontite, é uma doença inflamatória crónica que afeta o periodonto, que inclui a gengiva, o ligamento periodontal, e o osso alveolar. Estes afetam 20-50% da população mundial (Nazir *et al.*, 2020). Esta doença é considerada a 6^a complicação da diabetes e é neste caminho iniciado por Harald Løe em 1993, que a comunidade científica se interessou pelo assunto, multiplicando os estudos e a investigação.

Embora estas duas doenças sejam frequentemente consideradas independentes, muitos estudos demonstram que existe uma relação estreita entre a DM e a periodontite crónica (Barutta *et al.*, 2022).

A DM é um dos principais fatores de risco para a periodontite. Os indivíduos com DM são mais propensos a ter periodontite de maior gravidade quando a sua diabetes não é controlada ou é mal controlada. Neste sentido, a periodontite é hoje em dia considerada como uma complicação da diabetes (Kocher *et al.*, 2018).

Os mecanismos que sustentam as ligações entre estas duas doenças envolvem aspetos de funcionamento imunitário, atividade neutrofílica e biologia das citocinas (Preshaw *et al.*, 2012).

Esta revisão narrativa com critérios sistematizados tem como objetivo realçar como estas duas doenças crónicas estão inter-relacionadas, o impacto de uma sobre a outra e também como o tratamento de cada condição pode melhorar o prognóstico da outra.

1. Materiais e métodos

Para a realização deste trabalho, revisão narrativa, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrónicas como a *PubMed*, *Science Direct* e *B-On*. Como critérios de inclusão foram considerados os artigos de revisão narrativa, sistemática, casos clínicos, estudos *in vitro*, publicados entre 2012 e 2022, em português, francês, espanhol e inglês, com texto integral disponível. Como critérios de exclusão consideramos os artigos que após a leitura do título ou do resumo, não apresentavam interesse para o tema, assim como, os artigos inconclusivos. Foram selecionados 49 artigos, tendo em conta os critérios de inclusão e exclusão e por se relacionarem com o objetivo desta revisão.

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “*periodontis*”; “*chronic periodontis*”; “*diabetes mellitus*”; “*periodontal therapy*”; “*relationship*”; “*inflammation*” combinadas entre si através dos operadores booleanos “AND” e “OR”. Foram usadas separadamente e com referência cruzada para identificar artigos para análise.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Definição, epidemiologia e classificação da *Diabetes Mellitus*

Segundo a literatura, DM é o termo coletivo para perturbações metabólicas heterogéneas cuja principal descoberta é a hiperglicemia crónica. A DM é uma doença metabólica crónica caracterizada por níveis elevados de glucose no sangue que resultam de uma deficiência absoluta ou relativa de insulina, no contexto de disfunção das células beta resistência à insulina, ou ambas (Petersmann *et al.*, 2019).

A *International Diabetes Federation* (IDF) define a DM como "uma doença grave, a longo prazo (ou “crónica”), que ocorre quando os níveis de glicose no sangue de uma pessoa são elevados porque o corpo não pode produzir insulina suficiente, não produz insulina, ou não pode utilizar eficazmente a insulina que produz" (IDF, 2021).

A DM é um problema de saúde pública que afeta 8,5% da população adulta mundial (Nazir *et al.*, 2020) e os números são alarmantes para os próximos anos. De facto, no último Atlas da Diabetes, a IDF afirma que "sem medidas suficientes para enfrentar a pandemia, esperamos que

643 milhões de pessoas (11,3% da população) estejam a viver com diabetes até 2030. Isto aumentará para 783 milhões (12,2%) até 2045" (IDF, 2021).

Segundo a ADA (2022), o diagnóstico da diabetes é feito com base nos seguintes parâmetros e valores: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l); glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l), medida duas horas após a ingestão de uma solução de 75g de glucose anidra dissolvida em água (teste de tolerância à glucose); nível de HbA1c adulto $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol); concentração ocasional de glucose plasmática ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) (Ver Tabela 1 em Anexos) (ADA, 2022).

Segundo a literatura, existem duas formas principais de diabetes: a *diabetes mellitus* tipo 1 (DMT1) e a *diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2). A DMT1 é uma doença autoimune, caracterizada pela destruição das células beta do pâncreas, resultando numa deficiência ou ausência total de produção de insulina no sangue. O sistema imunitário do corpo, através de células T mediadas por células e citocinas macrofágicas, identifica as células beta do pâncreas como estranhas ao corpo e destrói-as. A etiologia da destruição ainda permanece desconhecida (Punthakee, Goldenberg e Katz, 2018); A DMT2 difere do tipo 1, pois segundo a literatura não é autoimune, podendo ser também designada como "DM não dependente de insulina" (Wu *et al.*, 2020). A DMT2 é o tipo de diabetes mais comum, cerca de 90-95% dos adultos com diabetes têm este tipo (Cole e Florez, 2020), pode estar associado à síndrome metabólica. Está frequentemente associada a fatores relacionados com o estilo de vida, tais como falta de exercício, excesso de peso, obesidade, bem como fatores genéticos (Casanova, Hughes e Preshaw, 2014).

Segundo Galicia-Garcia *et al.* (2020), a DMT2 resulta da combinação de dois fenómenos estreitamente relacionados: uma anormalidade na secreção de insulina pelas células β do pâncreas e a incapacidade dos tecidos sensíveis à insulina de responderem adequadamente à sua ação. Como resultado, a homeostase entre glucose e insulina é desequilibrada, levando a uma hiperglicemia crónica, seguida do aparecimento da doença.

i. Complicações associadas à DM

As complicações crónicas ou degenerativas da DM são hoje em dia as principais causas de morbidade e mortalidade em doentes com DM. Segundo Cole e Florez (2020), manifestam-se, através das duas principais formas de complicações: complicações microvasculares que

afetam a maioria dos órgãos vascularizados de forma complexa, tais como a retina (retinopatia), rins (nefropatia) e nervos periféricos (neuropatia); complicações macrovasculares, que afetam os grandes vasos sanguíneos e conseqüentemente alguns órgãos nobres como o coração (doença cardiovascular) o cérebro (doença cerebrovascular) e as artérias periféricas (doença vascular periférica) (Petrie, Guzik e Touyz, 2018). Segundo Nibali *et al.* (2022), pacientes com DM apresentem menores taxas de cicatrização, assim como uma cicatrização mais lenta. Este facto apresenta influencia nos tecidos orais e caso em que existem patologias dos tecidos periodontais. A sua progressão é então amplificada, como se mostra no quadro em anexo (Ver Tabela 2 e Figura 1 em Anexos) (Ternois, 2017).

Segundo a literatura, a doença periodontal é de longe a patologia oral mais comum associada à diabetes. Em 1993, Løe reconheceu-a como a "sexta complicação da diabetes" (Ternois, 2017), cujas principais manifestações estão resumidas no diagrama abaixo (Ver Figura 2 em Anexos).

2. Periodontite crónica

A periodontite crónica é uma doença inflamatória crónica multifatorial associada à disbiose do biofilme dentário (placa bacteriana) e associada à desregulação da resposta imunitária do hospedeiro, sendo desencadeada pela presença de placa bacteriana (Sanz *et al.*, 2020). Caracteriza-se por uma destruição progressiva dos tecidos de suporte dentário. Três sinais clínicos principais caracterizam-no (Papapanou *et al.*, 2018): perda de tecido de suporte periodontal, representada por perda de inserção clínica (PIC) e perda óssea alveolar radiologicamente visível (Gurav, 2016); formação de bolsas periodontais; sangramento gengival. A forma e a gravidade das manifestações dependem não só do nível de higiene oral, mas também de fatores sistémicos, fatores relacionados com o doente, idade, sexo, dieta e estilo de vida (fumar, álcool, etc.). Todos estes elementos têm uma influência significativa no desenvolvimento e na cronicidade das manifestações orais (Caton *et al.*, 2018). Segundo o estudo de Kassebaum, indica que a periodontite é a 6ª doença mais prevalente a nível mundial, com uma prevalência global de 11,2% e cerca de 743 milhões de leões afetados (Kassebaum *et al.*, 2014). De acordo com o consenso de 2017 entre a *European Federation of Periodontology* (EFP) e a IDF, 45-50% dos adultos desenvolveriam pelo menos uma periodontite ligeira ao longo da vida (Sanz *et al.*, 2018).

i. Classificação da periodontite

Em 2017, em Chicago, realizou-se um *workshop* global sob os auspícios da AAP (*American Academy of Periodontology*) e da EFP para atualizar a antiga classificação de 1999 das doenças periodontais e peri-implantares. O seminário concluiu que, tendo em conta os conhecimentos atuais da fisiopatologia, três formas de periodontite podem ser identificadas: a periodontite necrotizante, a periodontite como manifestação da patologia sistémica, e as antigas formas "crónicas" e "agressivas" agrupadas sob um único nome de "periodontite" (Papapanou *et al.*, 2018). Nesta classificação a periodontite é agora classificada de acordo com a sua extensão (em generalizada ou localizada), severidade e complexidade em estádios (I, II, III ou IV) e a taxa de progressão (grau A, B ou C) (Caton *et al.*, 2018).

3. Interrelação entre DM e Periodontite

A relação entre a PC e a DM é bem estabelecida e os resultados são consistentes em muitos estudos (Jensen *et al.*, 2021). Segundo a literatura, a diabetes aumenta o risco de periodontite, e a inflamação periodontal afeta negativamente o controlo da glicemia (Preshaw *et al.*, 2012).

i. Mecanismo do possível impacto da DM na periodontite

Os dados epidemiológicos confirmam que a diabetes é um fator de risco importante para a periodontite; a suscetibilidade à periodontite é aumentada em aproximadamente três vezes nas pessoas com diabetes (Kudiyirickal e Pappachan, 2015).

Segundo a literatura, existem provas de estudos clínicos para apoiar a afirmação de que a diabetes mal controlada aumenta o nível de mediadores pró-inflamatórios; IL-1- β , TNF- α , IL-6, ativador recetor da relação *factor-kappa B ligand*/osteoprotegerina nuclear e *stress* oxidativo nos tecidos gengivais de pacientes com diabetes. Este aumento da inflamação desempenha um papel fundamental na crescente destruição periodontal observada (Polak e Shapira, 2018). O mecanismo inflamatório é a via mais estudada para explicar a inter-relação da diabetes com um controlo glicémico deficiente e a periodontite (Polak *et al.*, 2020). Uma das principais causas fisiopatológicas de todas as complicações da diabetes é a consequência direta de um estado prolongado de hiperglicemia. Em contacto prolongado com proteínas e lípidos da membrana e

do plasma, levará a modificações estruturais não enzimáticas e irreversíveis destas últimas por um processo chamado “glicação”. Estas proteínas modificadas são chamadas *Advanced Glycation End Products* (AGEs). Os AGEs ligam-se especificamente aos recetores (imunoglobulinas) denominados RAGEs. Estes recetores estão localizados na superfície de certas células tais como monócitos e macrófagos e desencadeiam a sua ativação. Uma vez que esta ligação tenha tido lugar, os monócitos e macrófagos produzirão mais radicais livres oxigenados (stress oxidativo) e citocinas pró-inflamatórias (nomeadamente Il-6, CRP, IL-1 β , TNF alfa, metaloproteinases artificiais (MMPs)) levando ao desenvolvimento de várias complicações diabéticas, incluindo periodontite (Dagorne e Rangé, 2014; Montero, Madianos e Herrera, 2017; Păunică *et al.*, 2023).

O papel da diabetes na via RANK (ativador recetor do fator nuclear kappa B) também foi demonstrado. De facto, a proporção de RANKL/OPG ligand (ativando RANK) para osteoprotegerina (OPG), uma proteína que se liga a RANKL para bloquear a via que promove a diferenciação e ativação do osteoclastogénio, é aumentada nos diabéticos a favor da osteoclastogénese e, portanto, da alveólise em pacientes diabéticos (Dagorne e Rangé, 2014; Montero, Madianos e Herrera, 2017). Outro mecanismo que pode correlacionar a diabetes com a reabsorção óssea é que níveis aumentados de ácidos gordos na circulação de indivíduos diabéticos podem induzir osteoclastogénese através de níveis elevados de TNF-alfa (Polak *et al.*, 2020).

As infeções periodontais crónicas por Gram-negativos podem levar ao aumento da resistência à insulina e a um controlo glicémico deficiente (Bains *et al.*, 2020). Um estudo de intervenção mostrou que uma estirpe de *Porphyromonas gingivalis* (*fimbriae* tipo II) induziu níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias do que outras, o que pode influenciar o controlo glicémico em doentes diabéticos com periodontite crónica. Além disso, o *stress* oxidativo causado pela hiperglicemia é um fator inflamatório que atua sobre os fibroblastos e as células epiteliais levando a uma diminuição da atividade mitótica dos fibroblastos associada a um aumento da atividade da collagenase causando uma anormalidade do funcionamento do colagénio. A síntese perturbada de colagénio diminui a capacidade de cicatrização dos tecidos periodontais (Preshaw *et al.*, 2012). Esta hiper-resposta inflamatória diabética pode ser revertida através do bloqueio dos recetores AGE; o controlo desta hiperglicemia permitiria reduzir a periodontite.

ii. Evidência científica da relação entre DM e periodontite

Na revisão sistemática da literatura por Nascimento *et al.* (2018), de 13 estudos, estimam que o desequilíbrio da diabetes aumenta o risco de desenvolvimento ou agravamento da periodontite em 86% (RR 1,86 [95% CI 1,3-2,8]) em comparação com a diabetes equilibrada ou sem diabetes.

Demmer *et al.*, mostram que em relação aos participantes livres de diabetes, tanto o DMT1 como o DMT2 não controlados foram associados a um aumento estatisticamente significativo na perda de inserção de 4% na percentagem de locais/boca de 5 mm durante 5 anos de seguimento; a PS média e PIC (AL) média foram $0,08 \pm 0,51$ mm e $0,08 \pm 1,03$ mm, respetivamente (Demmer *et al.*, 2012).

Num outro estudo de acompanhamento de 5 anos foram examinados 92 participantes para determinar a associação entre o estado de controlo glicémico e a progressão da periodontite e a perda de dentes durante o estudo de manutenção periodontal. Indivíduos com mau controlo glicémico apresentaram PS superior, sangramento à sondagem, e CAL superior em comparação com indivíduos sem DM o com um bom controlo glicémico, e um número reduzido de dentes restantes. Em comparação com nove (39,1%) pessoas no grupo com mau controlo glicémico, 11 (23,9%) e cinco (21,7%) membros dos grupos sem diabetes e no grupo com um bom controlo glicémico, respetivamente, mostraram desenvolvimento de periodontite. Descobriu-se que estas diferenças eram significativas (P 0,05) (Costa *et al.*, 2013).

De acordo com uma revisão sistemática e meta-análise de 2020 de 19 estudos que analisaram a associação entre a periodonite e DM, revelou que o DMT1 é um fator de risco relevante para o desenvolvimento da periodontite. Segundo os resultados, a prevalência de PS em pessoas DMT1 foi de 18,5 [8,0; 37,1%]; o OR para PS em pacientes DMT1 em comparação com a população geral é de 2,51 (1,32;4,76) (p=0,005). Em pacientes DMT1 com bom controlo glicémico, a CAL é 0,71 [1,00; 0,42] mm menos profunda do que em pessoas com HbA1c>7%. (Dicembrini *et al.*, 2020).

Wu *et al.* realizaram uma revisão sistémica e meta-análise de 53 estudos observacionais nos quais foi investigada a relação entre DMT2 e periodontite. Os autores concluíram que a prevalência de DM tipo 2 era significativamente mais elevada em doentes com periodontite. Os pacientes com DMT2 tinham um estado periodontal significativamente pior, refletido numa bolsa periodontal 0,61 mm mais profunda, uma PIC 0,89 mm mais elevada e aproximadamente

2 dentes perdidos a mais do que aqueles sem DMT2. Os resultados dos estudos de coorte constataram que o DMT2 poderia elevar o risco de desenvolver periodontite em 34% (Wu *et al.*, 2020).

Em 2021, Stöhr *et al.* realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de 15 estudos de coorte com o objetivo de investigar a associação potencial entre *diabetes mellitus* e doença periodontal ou vice-versa. Segundo os resultados, pacientes com diabetes apresentam um aumento de 24% (95% CI 13%, 37%) na incidência da doença periodontal (Stöhr *et al.*, 2021).

Num estudo realizado em 2020 com o objetivo de compreender melhor os mecanismos subjacentes através dos quais a diabetes afeta a doença periodontal e o osso, foi provado que a DMT1 aumenta a prevalência da periodontite 4 vezes em comparação com os indivíduos sem diabetes. Foi igualmente provado que 10% dos adultos com DMT1 com bom controlo metabólico tinham locais com sinais moderados a severos de periodontite em comparação com 27% dos indivíduos com fraco controlo metabólico. A PIC média foi maior na T1DM, 4,3 mm em comparação com 2,3 mm nos não diabéticos (Graves, Ding e Yang, 2020).

Estes artigos fornecem boas provas do impacto do DMT1 e do DMT2 na PC. Seguidamente, vai-se analisar artigos que permitem perceber se a melhoria do controlo glicémico tem impacto na periodontite.

Em 2013 Katagiri *et al.* examinaram o efeito de um melhor controlo glicémico (por terapia de intervenção glicémica) sem terapia periodontal sobre a periodontite em 35 pacientes diabéticos de tipo 2. Os códigos HbA1c, proteína c reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), sangramento à sondagem, profundidade de sondagem (PS) e índice periodontal comunitário (CPI) foram examinados na linha de base, e 2 e 6 meses. Após a melhoria do controlo glicémico, sangramento à sondagem melhorou, mas as lesões PS profundas e os códigos CPI da OMS não melhoram. As análises mostraram que o controlo glicémico eficaz (redução média de HbA1c 1,8%) melhorou o sangramento à sondagem, mas não afetam os valores de PS profundas (Katagiri *et al.*, 2013).

iii. Mecanismo do possível impacto da periodontite no DM

Por outro lado, a periodontite também pode ter um impacto negativo na diabetes ao contribuir

para a resistência à insulina e assim piorar o controlo glicémico (Kudiyirickal e Pappachan, 2015).

Segundo Mehriz *et al.* à medida que a periodontite evolui, ocorre a penetração de tecidos hospedeiros por bactérias subgingivais ou os seus subprodutos. Isto desencadeia uma resposta inflamatória sistémica, levando a uma resposta proteica de fase aguda caracterizada por marcadores inflamatórios mais elevados (Mehriz *et al.*, 2022). A periodontite, ao aumentar os níveis de mediadores pró-inflamatórios como a proteína C-reativa (CRP), TNF α e IL-6, favoreceria o desenvolvimento da diabetes (Taylor, Preshaw e Lalla, 2013). Tem sido demonstrado que as bactérias gram-negativas nas bolsas periodontais elevam os marcadores inflamatórios do soro, tais como a proteína c-reativa. Isto pode induzir células imunitárias hiperinflamatórias e promover a libertação de citocinas pró-inflamatórias, que levam à resistência à insulina (Stöhr *et al.*, 2021). Os agentes patogénicos mais frequentemente encontrados na periodontite são *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*. Aggrega-*tibacter actinomycetemcomitans* verificou-se que estes agentes patogénicos foram encontrados em maior número em doentes com controlo glicémico deficiente (Kudiyirickal e Pappachan, 2015).

iv. Evidencia científica da relação da PC na DM

O seminário de 2012 concluiu que a periodontite grave estava associada a níveis significativamente elevados de HbA1C em pessoas sem diabetes e naquelas com diabetes. A periodontite severa aumentou a incidência de DM2 em 53%. Em pessoas sem diabetes, a progressão da periodontite ao longo de 5-10 anos foi associada a um aumento do HbA1C e a uma diminuição da tolerância à glicose. Aqueles com periodontite na linha de base e demonstrando a progressão da doença periodontal tiveram um aumento maior de HbA1C do que aqueles sem periodontite durante um período de 5 anos. (0.143% versus 0.005%) (Chapple e Genco, 2013). A atualização desta informação pelo novo consenso de 2017 confirma estes dados (Papapanou *et al.*, 2018).

Num estudo longitudinal baseado na população na Alemanha, Demmer *et al.* examinaram se o estado clínico periodontal de base está associado à progressão da HbA1c entre indivíduos livres de diabetes, durante 5 anos. Os participantes com saúde periodontal de base pobre

experimentaram um aumento aproximadamente 0,08% maior em HbA1C durante 5 anos de seguimento quando comparados com indivíduos de periodonto saudável (Demmer *et al.*, 2012).

Globalmente, provas de 6 estudos representando populações dos EUA, Japão e Taiwan com uma amostra total de 77.716 participantes demonstraram que os doentes com periodontite apresentam uma maior probabilidade de desenvolver diabetes. As pessoas com periodontite têm um nível mais elevado de HbA1C (média ponderada de 5,64%), quando comparado com pessoas com melhor saúde periodontal (média ponderada 5,31) onde a diferença em HbA1C é de 0,29% (95% CI, 0,20-0,37%, $p < 0,01$) (Graziani *et al.*, 2018).

Segundo a literatura, a periodontite foi associada a 66% de aumento das probabilidades de diabetes (OR (95% CI):1,66 (1,43-1,94); $p < 0,001$). Comparado com aqueles sem periodontite, a probabilidade de diabetes entre aqueles com periodontite grave era muito maior (OR (95% CI): 2,31(1,72-3,11); $p < 0,001$) do que naqueles com periodontite moderada (OR (95% CI): 1,54(1,30-1,82); $p < 0,001$) (Mehriz *et al.*, 2022). O SRR (*summary relative risk*) para a DM incidente foi de 1,26 (95% CI 1,12, 1,41; I :71%), ao comparar indivíduos com periodontite com indivíduos sem periodontite. Para pacientes com periodontite, o risco relativo de desenvolver *diabetes mellitus* foi elevado em 26% (95% CI 12%, 41%) (Stöhr *et al.*, 2021).

Segundo a meta-análise de Ziukaite *et al.* reportou uma prevalência 27% (95% CI 11%, 74%) mais elevada de diabetes para doentes com periodontite, o que é comparável aos resultados anteriores (Ziukaite, Slot e Van der Weijden, 2018).

v. Evidência científica do impacto do tratamento periodontal na DM

Deste que foi constatado que a PC pode influenciar negativamente o controlo glicémico, foram realizados estudos para avaliar o impacto do tratamento periodontal no nos níveis de HbA1c. Provas de revisões sistémicas e meta-análises também demonstraram que uma melhoria no controlo metabólico ocorre com a terapia periodontal não cirúrgica (Engebretson e Kocher, 2013). A redução em HbA1C é uma medida de resultado estabelecida de um tratamento bem-sucedido da diabetes. Adicionando o impacto do tratamento periodontal sobre os níveis séricos de HbA1C, foi demonstrada uma redução média em HbA1C de 0,36% aos 3 meses (Engebretson e Kocher, 2013), um resultado que foi consistente com as anteriores meta-análises. Uma atualização do artigo da Engebretson e Kocher mostra que a redução em HbA1c

a 3-4 meses foi relatada em todas as revisões para o grupo de tratamento variando entre -0,27% (95% CI: -0,46, -0,07, $p = .007$) a -1,03% (95% CI: 0,36, -1,70, $p = 0,003$). Aos 6 meses pós-tratamento, foi reportada uma redução de HbA1c variando de -0,02 (95% CI: -0,20, -0,16, $p = .84$) a -1,18% (95% CI: 0,72%, 1,64%, $p < 0,001$). O tratamento periodontal resulta numa redução estatisticamente significativa dos níveis de HbA1C aos 3 meses, com uma redução mais baixa aos 6 meses (Madianos e Koromantzios, 2018).

Resultados bastante semelhantes foram encontrados no workshop de 2017, que declara que a terapia periodontal é segura e eficaz em pessoas com diabetes e está associada a reduções no HbA1C de 0,27-0,48% após 3 meses, embora os estudos que envolvem um acompanhamento a longo prazo sejam inconclusivos (Sanz *et al.*, 2018).

Ensaio controlado aleatório demonstram que a terapia periodontal mecânica apresenta uma redução de aproximadamente 0,4% em HbA1C a 3 meses (Chapple e Genco, 2013). O mesmo resultado já tinha sido demonstrado nas meta-análises de Preshaw *et al.* (2012) que reduções de HbA1c de cerca de 0,4% podem ser antecipadas após uma terapia periodontal eficaz (Preshaw *et al.*, 2012).

Num estudo aleatorizado com 264 doentes com periodontite moderada a severa, o tratamento periodontal “intensivo” (incluindo raspagem radicular e cirurgia periodontal a cada 3 meses) levou a uma diminuição de HbA1c de 0,6% após 1 ano de tratamento comparativamente ao grupo de controlo (destartarização e polimento a cada 3 meses) (D’Aiuto *et al.*, 2018).

Existem provas de vários estudos humanos controlados, que mostram que o tratamento periodontal bem-sucedido reduz os níveis circulantes de CRP e TNF- α em pessoas com diabetes (Polak e Shapira, 2018). Também foi observada uma diminuição dos níveis séricos de TNF- α fortemente associada a uma diminuição de 8 para 7,1% nos valores médios de hemoglobina glicada (HbA1c) (Kudiyirickal e Pappachan, 2015).

Uma meta-análise recente de estudos aleatorizados, sugere que o tratamento da doença periodontal apresenta uma redução média de 0,48% (0,18-0,78%) de HbA1c após 3 meses de seguimento e 0,53% (0,24-0,81%) no final do período de intervenção (Teshome e Yitayeh, 2017).

Ata-Ali *et al.* realizaram uma meta-análise para avaliar o efeito do tratamento periodontal no controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2. Uma meta-análise de 11 estudos revelou

uma redução estatisticamente significativa nos valores de HbA1c [-0,32% (3,5 mmol/ mol); 95%CI: -0,50 a -0,15] e valores de FPG (-11,59 mg/dl; 95%CI: -15,16 a -8,01). Os autores concluíram que o tratamento periodontal está associado a um melhor controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2, após um período de seguimento de pelo menos três meses (Ata-Ali *et al.*, 2020).

Embora estes artigos anteriores sejam unânimes sobre a melhoria do estado glicémico após tratamento periodontal, há alguns artigos que não fazem esta afirmação. Apesar da maioria dos estudos publicados sugerirem uma melhoria do controlo glicémico com o tratamento da doença periodontal, um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, de 6 meses que incluiu 514 indivíduos não demonstrou benefício com o tratamento da doença periodontal. Aos 6 meses, os níveis médios de HbA1c no grupo de terapia periodontal aumentaram 0,17% em comparação com 0,11% no grupo de controlo (Engelbreton *et al.*, 2013). Estes mesmos resultados foram relatados na revista de Borgnakke *et al.* (2014), e confirmado, acrescentando que o nível inicial de HbA1c da população (7,8%), uma baixa eficácia do tratamento periodontal realizado e o facto da população apresentar uma obesidade significativa (IMC médio 34 kg/m²) poderão ter contribuído para a ausência de benefício do tratamento.

Numa revisão sistemática e meta-análise *cochrane* de 2015, Simpson *et al.* avaliaram 35 estudos, incluindo 2565 participantes, para observar os efeitos da terapia periodontal no controlo da glicemia em pessoas com diabetes mellitus. O estudo revelou que existem provas de baixa qualidade de que o tratamento da doença periodontal por SRP melhora o controlo glicémico em pessoas com diabetes, com uma percentagem média de redução em HbA1c de 0,29% a 3-4 meses; contudo, não existem provas suficientes para demonstrar que isto se mantém após 4 meses (Simpson *et al.*, 2015). Conclusões semelhantes já tinham sido encontradas no estudo realizado por Engelbreton *et al.* (2013). Os autores concluíram que as provas atuais sugerem que a doença periodontal afeta negativamente os resultados da diabetes, e que se justifica a realização de mais estudos longitudinais. Também foi provado por vários autores que a terapia periodontal (SRP) melhora o prognóstico. No entanto, alguns estudos permanecem inconclusivos sobre a melhoria a longo prazo. Se tais reduções após a terapia periodontal puderem ser sustentadas a longo prazo, então isto pode contribuir para a redução da associação da diabetes de forma permanente.

III. DISCUSSÃO

Com a leitura dos artigos anteriores, a ligação bidirecional entre periodontite e diabetes tem sido bem comprovada a vários níveis; a inflamação é uma característica central da patogénese da diabetes e da periodontite (Preshaw *et al.*, 2012). Os resultados de vários estudos demonstraram que a diabetes é um fator de risco importante para a doença periodontal e está associada a uma maior incidência, prevalência e gravidade da doença periodontal. A hiperglicemia associada à DM resulta num aumento da resposta imunoinflamatória do hospedeiro que afeta negativamente a saúde periodontal. Por outro lado, a periodontite está associada a um fraco controlo metabólico em doentes com diabetes e a um maior desenvolvimento de complicações diabéticas, sugerindo uma relação bidirecional entre as duas doenças. A infeção periodontal por bacteremia exerce um amplo efeito sistémico ao contribuir para o agravamento da carga inflamatória crónica sistémica ao aumentar a resistência à insulina. (Nazir e Amin, 2021).

Nascimento *et al.* (2018) declaram que a DM aumenta o risco de desenvolvimento ou agravamento da doença periodontal em 86%, Wu *et al.* (2020) concluíram que os pacientes com DMT2 têm um risco de 34% de desenvolver uma periodontite. Segundo Stöhr *et al.* (2021), pacientes com DM, apresentam um aumento de 24% na incidência da doença periodontal.

Demmer *et al.* (2012), realizaram investigação em locais com perda de inserção > ou igual a 5mm e concluíram que tanto para o DMT1 como para o DMT2 não controlados observamos um aumento estatisticamente significativo da perda de inserção de 4% no sítio. A PS media e a PIC media foram aumentados de respetivamente de $08 \pm 0,51$ mm e $0,08 \pm 1,03$ mm.

Numa revisão sistemática e meta-análise de Dicembrini *et al.* (2020), a prevalência de PS na DMT1 foi de 18,5%. O fator de risco para PS é de 2,51 (1,32;4,76) em pacientes DMT1 versus população geral. A diferença média ponderada na PIC entre pacientes DMT1 e controlos é de 0,506 [0,181; 0,832] mm e em pacientes DMT1 com bom controlo glicémico a profundidade CAL é - 0,71 [- 1,00; - 0,42] mm menos profunda do que em indivíduos com HbA1c>7%.

De facto, Mehriz *et al.* (2022), mostram que indivíduos com periodontite grave tinham uma prevalência de diabetes de 26%. Em comparação, a prevalência para os indivíduos sem periodontite foi menor, 7,7%. Resultado semelhante foi encontrado por Stöhr *et al.*, o risco relativo de desenvolver *diabetes mellitus* foi elevado em 26% para pacientes com periodontite (Stöhr *et al.*, 2021).

Continuando com o impacto do DMT1, de acordo com Graves *et al.*, o DMT1 aumenta a prevalência da periodontite 4 vezes em comparação com os controlos normoglicémicos. O risco de ter locais com sinais moderados a severos de periodontite foi aumentado de 27% em doentes com DMT1. A perda média de inserção em doentes DMT1 foi relatada como sendo de 3,3 mm em doentes com bom a justo controlo glicémico e de 6,2 mm naqueles com mau controlo glicémico. A PIC foi maior na DMT1, 4,3 mm em comparação com 2,3 mm nos não diabéticos (Graves, Ding e Yang, 2020).

Katagiri *et al.* concluíram que a melhoria do controlo glicémico (redução média de HbA1c 1,8%) melhorou o sangramento à sondagem, contudo não afetou lesões com PS profundas (Katagiri *et al.*, 2013). Para Kocher *et al.*, a intervenção antiglicémica melhora a gengivite, mas não a periodontite. O efeito dos medicamentos antidiabéticos sobre as condições periodontais ainda não é claro (Kocher *et al.*, 2018). Os resultados do estudo de Sanz *et al.*, está de acordo com os resultados encontrados anteriormente. Existem de facto provas de que melhorar o controlo da diabetes reduz o stress oxidativo, melhora os perfis lipídicos e reduz os níveis de citocinas em circulação, mas não existem estudos que relacionem tais alterações biológicas com melhorias no estado periodontal (Sanz *et al.*, 2018).

Engbretson e Kocher (2013) demonstraram uma redução média em HbA1C de 0,36% 3 meses após o tratamento periodontal. Para Madianos e Koromantzou (2017), o tratamento periodontal resulta numa redução estatisticamente significativa dos níveis de HbA1C aos 3 meses, com uma redução mais baixa aos 6 meses. Sainz *et al.* (2018), têm resultados próximos dos anteriores; a terapia periodontal está associada a reduções no HbA1C de 0,27-0,48% após 3 meses, embora os estudos que envolvem um acompanhamento a longo prazo sejam inconclusivos. Teshome e Yitayeh (2016), sugere que o tratamento da doença periodontal se associa a uma redução média de 0,48% (0,18-0,78%) de HbA1c após 3 meses de seguimento e 0,53% (0,24-0,81%) no final do período de intervenção. Os resultados de D’Aiuto *et al.* (2018) são ligeiramente mais altos; o tratamento periodontal “intensivo” levou a uma diminuição de HbA1c de 0,6% após 1 ano de tratamento comparativamente ao grupo de controlo. Na revisão de meta-análises, Ata-Ali *et al.* (2020) observou uma redução estatisticamente significativa nos valores de HbA1c de 0,32% em pacientes com DMT2.

Embora estes artigos sejam unânimes sobre a melhoria do controlo glicémico após a terapia periodontal, alguns deles denunciam a diminuição ou ausência da eficácia a longo prazo (Engbretson e Kocher, 2013; Borgnakke *et al.*, 2014; Simpson *et al.*, 2015; Madianos e

Koromantzos, 2018; Sanz *et al.*, 2018). Segundo a literatura, a eficácia a longo prazo está ainda por provar. No entanto, não foi encontrada nesta revisão quaisquer documentos que refutassem o impacto positivo do tratamento, uma vez que são em número reduzido e não fiáveis. A maioria deles afirma apenas que a eficácia a longo prazo permanece por esclarecer.

IV. CONCLUSÃO

Após a realização desta revisão narrativa é possível concluir que a DM e a periodontite são duas doenças crónicas de alta prevalência mundial intimamente associadas. Segundo a literatura, as estatísticas sugerem que a incidência de ambas as condições continuaram a aumentar no futuro. A inflamação é uma característica central da patogénese comum da DM e da periodontite

A literatura científica afirma que existe uma forte relação bidirecional entre a DM e a periodontite. Em primeira instância, a diabetes pode influenciar a periodontite. Em diabéticos não ou mal controlados, a prevalência de periodontite aumenta, as formas graves são mais frequentes, maior perda dentária em pacientes diabéticos. Por outro lado, a presença de periodontite agrava a glicemia enquanto que o TPNC melhora os níveis glicémicos.

Segundo a literatura, os benefícios do tratamento periodontal são reais: em primeiro lugar, uma diminuição dos níveis de HbA1c para um controlo eficaz da diabetes, e em segundo lugar, um melhor prognóstico dentário através do controlo e melhoria da periodontite. No entanto, ainda há algumas partes pouco claras.

Segunda a literatura, o controlo da DM reduz a inflamação e, por conseguinte, a incidência de periodontite. No entanto, os estudos continuam a não ser claros quanto aos resultados. Além disso, a eficácia da terapia periodontal é bem comprovada, mas nem todos os resultados a longo prazo são estatisticamente significativos.

No futuro, são necessários mais estudos bem desenhados, com maior número de participantes e durante períodos de tempo mais longos de modo a se perceber melhor a evidência entre as duas condições.

BIBLIOGRAFIA

ADA (2022). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, 45(Supplement_1), pp. S17–S38.

Ata-Ali, F. *et al.* (2020). Does non-surgical periodontal treatment improve glycemic control? A comprehensive review of meta-analyses. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 22(4), pp. 205–222.

Bains, V. K., *et al.* (2020). Awareness among health care professionals regarding interrelationship between diabetes mellitus and periodontal diseases: A step towards interprofessional collaborative practice. *Asian Journal of Oral Health and Allied Sciences*, 10, pp. 1-9.

Barutta, F. *et al.* (2022). Novel Insight into the Mechanisms of the Bidirectional Relationship between Diabetes and Periodontitis. *Biomedicines*, 10(1), p. 178.

Borgnakke, W. S. *et al.* (2014). The multi-center randomized controlled trial (RCT) published by the journal of the American Medical Association (JAMA) on the effect of periodontal therapy on glycated hemoglobin (HbA1c) has fundamental problems. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 14(3), pp. 127–132.

Casanova, L., Hughes, F. J. e Preshaw, P. M. (2014). Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *British Dental Journal*, 217(8), pp. 433–437.

Caton, J. G., *et al.* (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Periodontology*, 89, pp. S1-S8.

Chapple, I. L. C. e Genco, R. (2013). Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*, 84, pp. S106–S112.

Cole, J. B. e Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology*, 16(7), pp. 377–390.

Costa, F. O. *et al.* (2013). Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy: a 5 - year follow - up study. *Journal of Periodontology*, 84(5), pp. 595–605.

D’Aiuto, F. *et al.* (2018). Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(12), pp. 954–965.

Dagorne, C. e Rangé, H. (2014). Diabète et maladies parodontales. *Actualités Odonto-Stomatologiques*, (267), pp. 27–34.

Demmer, R. T. *et al.* (2012). The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care*, 35(10), pp. 2036–2042.

Dicembrini, I. *et al.* (2020). Type 1 diabetes and periodontitis: prevalence and periodontal destruction—a systematic review. *Acta Diabetologica*, 57, pp. 1405–1412.

Engelbreton, S. e Kocher, T. (2013). Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta - analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 40, pp. S153–S163.

Engelbreton, S. P. *et al.* (2013). The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *The Journal of the American Medical Association*, 310(23), pp. 2523–2532.

Galicia-Garcia, U. *et al.* (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), pp. 62–75.

Graves, D. T., Ding, Z. e Yang, Y. (2020). The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 82(1), pp. 214–224.

Graziani, F. *et al.* (2018). A systematic review and meta - analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP - AAP review. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), pp. 167–187.

Gurav, A. N. (2016). Management of diabolical diabetes mellitus and periodontitis nexus: are we doing enough? *World Journal of Diabetes*, 7(4), pp. 50–58.

IDF (2021). *IDF Diabetes Atlas 2021*. International Diabetes Federation.

Jensen, E. *et al.* (2021). Periodontal risk markers in children and adolescents with type 1 diabetes: a systematic review and meta - analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 37(1), p. e3368.

Kassebaum, N. J. *et al.* (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research*, 93(11), pp. 1045–1053.

Katagiri, S. *et al.* (2013). Effect of glycemic control on periodontitis in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Journal of Diabetes Investigation*, 4(3), pp. 320–325.

Kocher, T. *et al.* (2018). Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontology 2000*, 78(1), pp. 59–97.

Kudiyirickal, M. G. e Pappachan, J. M. (2015). Diabetes mellitus and oral health. *Endocrine*, 49(1), pp. 27–34.

Madianos, P. N. e Koromantzos, P. A. (2018). An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), pp. 188–195.

Mehriz, B. M. *et al.* (2022). Association between Periodontitis and Diabetes Mellitus in the General Population. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 21(2), pp. 1249–1254.

Montero, E., Madianos, P. e Herrera, D. (2017). No Title. *Periodoncia Clínica*, 8(1), pp. 35–49.

Nascimento, G. G. *et al.* (2018). Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetologica*, 55, pp. 653–667.

Nazir, G. e Amin, J. (2021). Diabetes mellitus and periodontal diseases: A two way relationship. *International Journal of Dentistry Research*, 6(2), pp. 43–56.

Nazir, M. *et al.* (2020). Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Scientific World Journal*, 2020.

Nibali, L. *et al.* (2022). Periodontitis and implant complications in diabetes. *Periodontology 2000*, 90(1), pp. 88–105.

Papapanou, P. N. *et al.* (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri - Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, pp. S173–S182.

Păunică, I. *et al.* (2023). The Bidirectional Relationship between Periodontal Disease and Diabetes Mellitus—A Review. *Diagnostics*, 13(4), p. 681.

Petersmann, A. *et al.* (2019). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(S 01), pp. S1–S7.

Petrie, J. R., Guzik, T. J. e Touyz, R. M. (2018). Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), pp. 575–584.

Polak, D. *et al.* (2020). Diabetes as a risk factor for periodontal disease—plausible mechanisms. *Periodontology 2000*, 83(1), pp. 46–58.

Polak, D. e Shapira, L. (2018). An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), pp. 150–166.

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

Punthakee, Z., Goldenberg, R. e Katz, P. (2018). Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, pp. S10–S15.

Sanz, M. *et al.* (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 137, pp. 231–241.

Sanz, M. *et al.* (2020). Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 47, pp. 4–60.

Simpson, T. C. *et al.* (2015). Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).

Stöhr, J. *et al.* (2021). Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Scientific Reports*, 11(1), pp. 1–9.

Taylor, J. J., Preshaw, P. M. e Lalla, E. (2013). A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of Clinical Periodontology*, 40, pp. S113–S134.

Ternois, M. (2017). The oral cavity: A mirror of diabetes. *Presse Medicale*, 46(9), pp. 822–830.

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

Wu, C. *et al.* (2020). Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*, 20(1), pp. 1–15.

Ziukaite, L., Slot, D. E. e Van der Weijden, F. A. (2018). Prevalence of diabetes mellitus in people clinically diagnosed with periodontitis: a systematic review and meta - analysis of epidemiologic studies. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(6), pp. 650–662.

ANEXOS

Tabela 1: Critérios para o diagnóstico de diabetes (adaptado de ADA, 2022)

GPJ \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/l). O jejum é definido como a ausência de ingestão de calorias durante pelo menos 8 h.*
OU
GP 2-h \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante o TOTG. O teste deve ser efectuado conforme descrito pela OMS, utilizando uma carga de glicose que contém o equivalente a 75 g de glicose anidra dissolvida em água.*
OU
A1C \geq 6.5% (48 mmol/mol). O teste deve ser efectuado num laboratório que utilize um método certificado pelo NGSP e normalizado para o ensaio TOTG. *
OU
Num doente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicémica, uma glicose plasmática aleatória \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l).
ECCD, Ensaio sobre o Controlo e as Complicações da Diabetes; GPJ, glicose plasmática em jejum; TOTG, teste oral de tolerância à glicose; OMS, Organização Mundial de Saúde; GP 2-h, glicose plasmática 2-h. *Na ausência de hiperglicemia inequívoca, o diagnóstico requer dois resultados de teste anormais na mesma amostra ou em duas amostras de teste separadas.

Tabela 2: As principais manifestações orais da diabetes (adaptado de Ternois 2017)

Sector da esfera oral	Acontecimentos orais
Membranas mucosas	<ul style="list-style-type: none"> • Boca seca, xerostomia • Candidíase, aftas • Queilite angular • Aspergilose • Líquen plano oral • Perturbação da sensibilidade oral
Língua	<ul style="list-style-type: none"> • Estomatodinia, glossodinia • Xerostomia • Perturbação do paladar • Língua geográfica ranhurada
Feridas e cicatrização	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de feridas traumáticas ou induzidas • Falha ou atraso na cicatrização após cirurgia
Periodonto	<ul style="list-style-type: none"> • Gengivite e periodontite muito mais frequentes • Doença periodontal rapidamente progressiva • Perda significativa da inserção dentária • Justificação para a prevalência da cárie • Perturbação da erupção
Dentária	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento das cáries radiculares devido, em parte, à perda por periodontite • Aumento do edentulismo
Outros sectores orais e faciais	<ul style="list-style-type: none"> • Mucormicose rino-cerebral • Hipertrofia benigna da parótida • Disfunção salivar

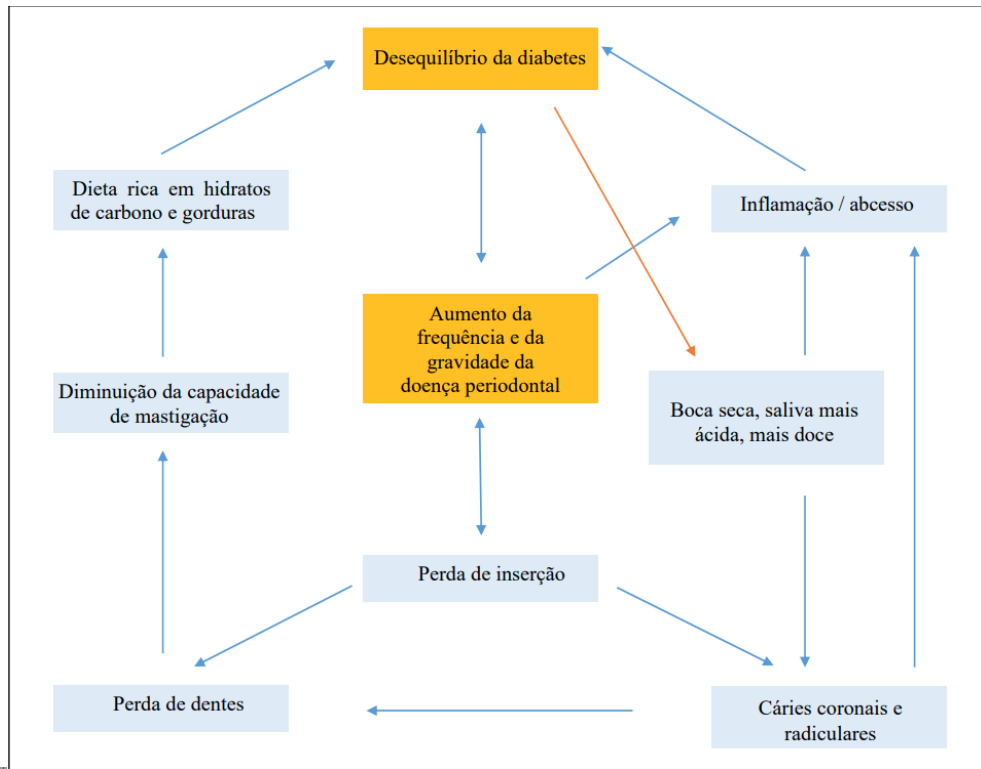


Figura 1: Diabetes e doenças orais, os mecanismos simplificados da relação bidireccional

(adaptado de Ternois, 2017)

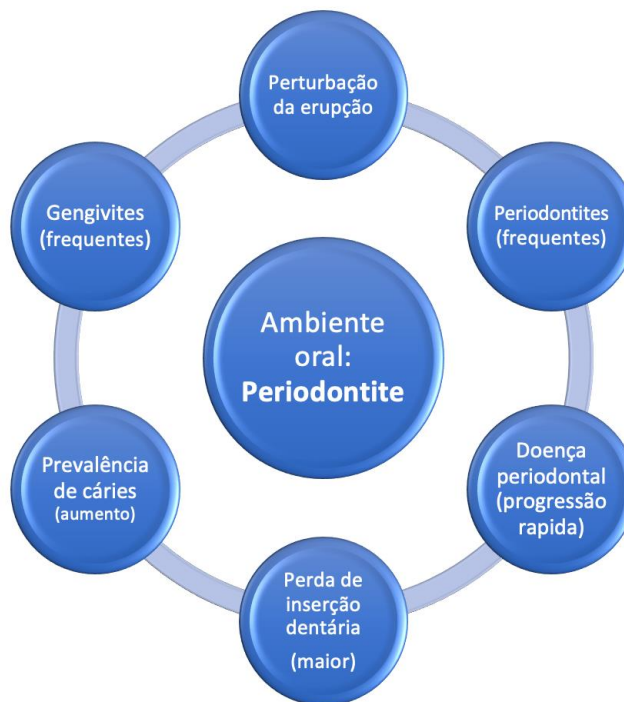


Figura 2: Resumo das principais manifestações orais relacionadas com a diabetes que afetam o periodonto esfera=ambiente oral