

Raquel Filipa Lourenço de Simas

Periodontite Crónica e Diabetes *Mellitus* tipo 2

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2019

Raquel Filipa Lourenço de Simas

Periodontite Crónica e Diabetes *Mellitus* tipo 2

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2019

Raquel Filipa Lourenço de Simas

Periodontite Crónica e Diabetes *Mellitus* tipo 2

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

(Raquel Filipa Lourenço de Simas)

RESUMO

Atualmente, a Diabetes *Mellitus* é referida como epidemia dado o seu crescimento na sociedade, tendo sido apontada como a sua sexta complicação mais comum a Periodontite Crónica, uma das doenças infecciosas mais comuns, com grande prevalência em Portugal.

Neste sentido, diversos estudos têm apontado para uma possível relação bidirecional entre a Periodontite Crónica e a Diabetes *Mellitus* tipo 2, referindo esta condição periodontal como tendo a capacidade de agravar o controlo glicémico. Por outro lado, a Diabetes *Mellitus* tem sido indicada como fator de risco para a periodontite. Neste contexto, o presente trabalho teve por objetivo avaliar a eficácia do tratamento periodontal não cirúrgico sobre o controlo glicémico em pacientes com ambas as doenças.

A revisão da literatura teve como base uma pesquisa bibliográfica de artigos disponíveis nas bases de dados eletrónicas Pub-Med e B-on. Foram incluídos artigos que relacionassem Diabetes *Mellitus* tipo 2 com tratamento de Periodontite Crónica.

Palavras-Chave: *Periodontite Crónica, Diabetes Mellitus, Tratamentos, Periodontite.*

ABSTRACT

Currently, Diabetes *Mellitus* is referred as an epidemic due to its growth in society. It has been identified as the 6th most common complication of Chronic Periodontitis, one of the most common infectious diseases, with a high prevalence in Portugal.

In this sense, several studies have pointed to a possible bidirectional relationship between Chronic Periodontitis and type 2 Diabetes *Mellitus*, referring this periodontal condition as having the ability to aggravate glycemic control. On the other hand, Diabetes *Mellitus* has been indicated as a risk factor for periodontitis. In this context, the present study aimed to evaluate the efficacy of non-surgical periodontal treatment on glycemic control in patients with both diseases.

The literature review was based on a bibliographic research of articles available in the electronic databases Pub-Med and B-on. Were included articles that related type 2 Diabetes *Mellitus* with the treatment of Chronic Periodontitis.

Keywords: *Chronic Periodontitis, Diabetes Mellitus, Therapeutics, Periodontitis.*

À minha avó e tia, *Em Memoriam*

À minha família, namorado e amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que me incentivaram, apoiaram, encorajaram e colaboraram, direta ou indiretamente na realização deste trabalho.

À Universidade Fernando Pessoa e a todos os Professores, e Funcionários, que me acolheram na sua instituição.

À Professora Doutora Mónica Pinho, que não hesitou em orientar-me neste trabalho e que sempre se dispôs a ajudar-me.

À minha binómia Mónica Pinheiro por ter sido uma grande colega e melhor amiga durante todo o curso.

Ao Francisco, por ter sido um grande colega e amigo nestes últimos anos.

À Rita e à Sara pelas cafezadas que alegraram as minhas manhãs, tardes e noites.

Ao Nuno Cabral, grande amigo, conselheiro e namorado que me apoiou em todos os momentos.

Aos meus padrinhos, que sempre me apoiaram.

À minha irmã Ana Simas, companheira de vida, que sempre me incentivou e acreditou em mim e ao meu sobrinho Filipe, que chegou ao mundo recentemente e já é o meu maior amor.

Ao meu pai e à minha mãe, a quem devo a minha gratidão e o meu maior agradecimento por tudo o que fizeram e fazem por mim, pelos valores e amor infinito que sempre me transmitiram.

A todos os meus amigos pelo apoio e companheirismo.

MUITO OBRIGADA.

Índice Geral

I. Introdução	1
1. Materiais e métodos	2
II. Desenvolvimento	3
1. Diabetes <i>Mellitus</i>	3
i.i Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2	3
2. Doenças Periodontais	4
ii.i Classificação da Academia Americana de Periodontia 1999	4
ii.ii Periodontite Crónica	4
3. Relação Bidirecional	5
iii.i Mecanismos patogénicos	5
iii.ii Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 e a Periodontite	6
4. Tratamento periodontal	7
III. Discussão	12
IV. Conclusão	15
V. Bibliografia	16

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de diabetes de acordo com a OMS. (Adaptado de Observatório Nacional da Diabetes, 2014)	3
Tabela 2 – Vantagens dos agentes adjuvantes locais em relação aos sistêmicos. (Adaptado de Santos et al., 2016; Pradeep et al., 2015)	8
Tabela 3 - Comparação dos parâmetros clínicos (IP- Índice de Placa, IH- Índice de Hemorragia, Profundidade de Sondagem-PS, Nível de Inserção Clínico-NIC, Hemoglobina Glicosilada- HbA1c) entre grupos de controlo e de teste, de diferentes ensaios clínicos randomizados.	10
Tabela 4 - Comparação de parâmetros clínicos (Profundidade de Sondagem-PS, Nível de Inserção Clínico-NIC, Hemoglobina Glicosilada- HbA1c) entre grupos de controlo e de teste, de diferentes ensaios clínicos randomizados.....	11

Lista de Abreviaturas e Siglas

AAP - Academia Americana de Periodontia

AMX - Amoxicilina

CHX - Clorhexidina

DGS - Direção Geral de Saúde

DM - Diabetes *Mellitus*

DMT2 - Diabetes *Mellitus* tipo 2

DP - Doença Periodontal

DXC - Doxiciclina

ECR - Ensaio Clínico Randomizado

HbA1c - Hemoglobina Glicosilada

IL-6 - Interleucina 6

IL-8 - Interleucina 8

IL17 - Interleucina 17

IL-1 - Interleucina 1

IH - Índice de Hemorragia

IP - Índice de Placa

IHO - Instruções de Higiene Oral

IPV - Iodopovidona

MTZ - Metronidazol

NIC - Nível de Inserção Clínico

PC - Periodontite Crónica

PS - Profundidade de Sondagem

RAR - Raspagem e Alisamento Radicular

Th17 - Células “T-helper”

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral

I. Introdução

As doenças periodontais (DP) constituem um conjunto de patologias com diversas manifestações orais ao nível dos tecidos de suporte, e têm como principal causa o biofilme bacteriano, podendo ser influenciadas por fatores sistémicos ou locais. No entanto, diversos estudos têm demonstrado que a periodontite é uma patologia multifatorial, não dependendo apenas das bactérias aderentes, mas também da própria suscetibilidade do hospedeiro. (Franco *et al.*, 2017; Madeiro, Passos e Figueiredo, 2008)

De forma sucinta, segundo a Academia Americana de Periodontia 2018, as condições periodontais encontram-se atualmente repartidas em três grandes grupos, saúde periodontal e gengival, periodontite que abrange as doenças periodontais necrosantes, periodontite (classificada consoante estágio e grau) e periodontite como manifestação de doenças sistémicas, e ainda outras condições que afetam o periodonto. (Steffens e Marcantonio, 2018)

Importa desde já realçar que ao longo deste trabalho será utilizada a classificação da Academia Americana de Periodontia (1999), uma vez que é essa a classificação utilizada nos artigos que resultaram da pesquisa efetuada.

Uma das formas mais comuns da periodontite é a crónica, sendo esta uma das doenças infecciosas crónicas mais comuns, acometendo cerca de 10,8% de adultos e 15,3% dos idosos em Portugal. (Machado *et al.*, 2018)

Evidência de uma relação bidirecional entre a periodontite crónica e a Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DMT2) tem sido indicada em alguns estudos, nos quais esta condição periodontal tem sido referida como possível fator de agravamento, não só no controlo glicémico da Diabetes *Mellitus* (DM) numa relação dose-resposta, mas também nas suas complicações, devido à capacidade de aumentar a inflamação sistémica. (Kocher *et al.*, 2018) Por outro lado, estudos epidemiológicos têm demonstrado a possibilidade de a DM aumentar o risco de desenvolver periodontite crónica (PC). (Wang *et al.*, 2017)

A DM trata-se de uma doença metabólica associada a alta mortalidade e morbilidade, que se caracteriza por hiperglicemia devido a defeitos na produção de insulina, na sua ação, ou em ambos os fatores. Segundo a sua etiologia, divide-se em diferentes tipos, sendo os mais comuns o tipo 1 e tipo 2. Este último é o que apresenta uma maior prevalência, cerca de 90%, e atualmente com tendência a aumentar. (Wang *et al.*, 2017)

Em Portugal, a prevalência de DM na população residente, com idades compreendidas entre os 25 e 74 anos, é de cerca de 9,8%, superior à média europeia de 9,1%. (Programa Nacional para a Diabetes, 2017)

Esta revisão de literatura tem como propósito avaliar a eficácia do tratamento periodontal não cirúrgico sobre o controlo glicémico em pacientes com DMT2.

A escolha deste tema baseou-se no fato da área da Periodontia ter desde cedo despertado o meu interesse, e de ter vários familiares com DM, uma patologia infelizmente cada vez mais comum entre a população do nosso país.

1. Materiais e métodos

Para a realização desta revisão realizou-se a pesquisa entre outubro de 2018 e março de 2019. Efetuou-se a pesquisa nas bases de dados eletrónicas Pub-Med e B-on, utilizando como termos “Mesh” as palavras *periodontitis*, *chronic periodontitis*, *diabetes mellitus type 2* e *therapeutics*, incluindo ensaios clínicos randomizados, sem limites linguísticos e publicados nos últimos cinco anos. Obteve-se um total de 648 ensaios, após a leitura do título, excluíram-se aqueles que se referissem a outro tipo de Diabetes *Mellitus*, que não fossem confirmados como ensaios clínicos randomizados, ou que, não fossem relativos a periodontite crónica, obtendo-se 20 artigos. Após a leitura do resumo, excluíram-se os repetidos, os que utilizassem como tratamentos adjuvantes terapêuticas fotodinâmicas, ou que não apresentassem os parâmetros clínicos definidos previamente (profundidade de sondagem, nível de inserção clínico e hemoglobina glicosilada), restando apenas 5 ensaios clínicos randomizados. Para o enquadramento teórico foram incluídos, ainda, outros 25 artigos pela pertinência relativamente ao tema em questão.

II. Desenvolvimento

1. Diabetes *Mellitus*

A DM é caracterizada por alterações no metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas e lípidos, ocorrendo hiperglicemia crônica provocada pela produção ou ação insuficientes da insulina e, frequentemente, por ambos os fatores, determinando a progressão de complicações em diversos órgãos, como retinopatia, nefropatia, complicações cardiovasculares e periodontite, entre outras. Esta patologia, como já referido anteriormente, pode classificar-se segundo os mecanismos envolvidos, sendo as mais comuns a DM tipo 1 e tipo 2. (Mauri-Obradors *et al.*, 2015; Observatório Nacional da Diabetes, 2014)

A DM é referida atualmente como epidemia, dada o seu crescimento na sociedade atual, abrangendo globalmente cerca de 415 milhões de adultos. (Wang *et al.*, 2017) Segundo a DGS, a prevalência da DM em 2015, na população entre os 20 e os 79 anos, era cerca de 13,3%, sendo que se estima que cerca de 44% da população ainda não estará diagnosticada. (Programa Nacional para a Diabetes, 2017)

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de diabetes de acordo com a OMS. (Adaptado de Observatório Nacional da Diabetes, 2014)

VALORES DE GLICEMIA	
Diabetes <i>Mellitus</i>	Normal
Glicemia em Jejum ≥ 126 mg/dl (em duas ocasiões)	<110 mg/dl
Glicemia a qualquer hora ≥ 200 mg/dl (em duas ocasiões)	
Anomalia da Glicemia em Jejum - Glicemia em jejum ≥ 110 mg/dl e <126 mg/dl	
Tolerância Diminuída à Glicose - Glicemia 2 horas após a ingestão de 75 gr de glicose ≥ 140 mg/dl e < 200 mg/dl	

i.i Diabetes *Mellitus* tipo 2

O tipo 2 da Diabetes *Mellitus*, normalmente assintomático e gradual, consiste num defeito progressivo na produção de insulina, causado por resistência periférica à produção da mesma. Inicialmente pode desencadear-se um aumento da produção desta hormona numa tentativa de compensação, no entanto, diminui mais tarde por ser insuficiente. Esta é a forma mais frequente desta doença, abrangendo 90-95% dos pacientes com DM, maioritariamente adultos (com mais

de 40 anos). (Mauri-Obradors *et al.*, 2015; Pradhan e Goel, 2011)

2. Doenças Periodontais

ii.i Classificação da Academia Americana de Periodontia 1999

De acordo com a revisão da Academia Americana de Periodontia (AAP) feita em 1999, à classificação de Armitage, as doenças periodontais são um conjunto de patologias que afetam os tecidos periodontais, podendo resultar em perda de inserção e destruição do osso alveolar, que por sua vez provoca a perda de peças dentárias. Para que seja possível tratar eficazmente a doença periodontal é fundamental um correto diagnóstico.

Assim sendo, podemos, de uma forma resumida, classificar as DP como: I. Doenças Gengivais (A. Induzidas por placa; B. Não induzidas por placa), **II. Periodontite Crónica** (A. Localizada; B. Generalizada), III. Periodontite Agressiva (A. Localizada; B. Generalizada), IV. Periodontite como Manifestação de Doença Sistémica, V. Doenças Periodontais Necrosantes, VI. Abscessos Periodontais, VII. Periodontite Associada a Lesões Endodônticas e VIII. Deformidades ou Condições de Desenvolvimento Adquiridas. (Armitage, 1999)

ii.ii Periodontite Crónica

A PC é uma doença infecciosa crónica causada pelo desequilíbrio da microbiota presente na cavidade oral e associada à desregulação da resposta imunitária do hospedeiro, sendo desencadeada pela presença de placa bacteriana nas superfícies dentárias. Aquando do seu decurso, ocorre inflamação nas estruturas de suporte dentárias, formação de bolsas periodontais, recessão gengival, perda de inserção e óssea. Podemos caracterizar esta doença consoante o número de localizações afetadas, assim sendo, define-se localizada quando 30 ou menos localizações são afetadas ou generalizada quando esse valor é superior a 30. (D’Aiuto *et al.*, 2018; Highfield, 2009)

Entre as características da PC assentes no *workshop* Internacional de 1999, encontramos maior prevalência em adultos (embora possa ocorrer em crianças ou adolescentes), porção de destruição consistente com a presença de fatores locais, frequente presença de tártaro subgengival, padrão microbiológico varável, progressão lenta a moderada com possíveis períodos de progressão rápida, possibilidade de modificação por doenças sistémicas (como HIV ou Diabetes Mellitus), tabagismo ou stress emocional. Os sinais de inflamação são dependentes

do controlo de placa pelo paciente. O grau de severidade proposto, com base na perda de inserção clínica (PIC), define a periodontite como leve, moderada e severa consoante a PIC é de 1 a 2mm, 3 a 4mm ou igual ou superior a 5mm, respetivamente. (Highfield, 2009)

A patogénese da PC é primariamente constituída por microrganismos anaeróbios que colonizam as bolsas periodontais e os tecidos do hospedeiro desencadeando a resposta imunitária do indivíduo, mediada por citocinas pró-inflamatórias, à flora bacteriana e aos seus produtos. (Faramarzi *et al.*, 2017; Mesia *et al.*, 2016) Assim se desencadeia o processo infeccioso, em que, à medida que a doença se desenvolve ocorre progressivamente aumento da mobilidade e migração dentária, levando à perda de tecido e osso de suporte, tendo como consequência a perda dentária (Kaur *et al.*, 2015). Esta doença pode estar associada a fatores locais predisponentes, doenças sistémicas e pode ainda ser modificada por fatores como o tabagismo, apontado como sendo o fator de risco principal. (Highfield, 2009; Kinane, Preshaw e Loss, 2011)

3. Relação Bidirecional

A evidência de uma relação bidirecional, entre DMT2 e PC, tem sido indicada ao longo dos últimos anos, demonstrando que a PC pode influenciar negativamente o controlo glicémico neste tipo de DM e as suas complicações e, que, por sua vez a DM pode aumentar o risco de desenvolver PC duas a três vezes. (Wang *et al.*, 2017) A Periodontite tem sido apontada como sendo a sexta complicação mais comum da Diabetes *Mellitus*. (Pradhan e Goel, 2011)

iii.i Mecanismos patogénicos

A resposta inflamatória exacerbada associada a uma resposta imunitária deficiente num indivíduo pode ter como consequência a destruição de tecidos. Esta resposta anormal e hiper inflamatória tem sido referida nos casos de DMT2, apontando para que estes indivíduos possam ser mais suscetíveis à doença periodontal, existindo assim pré-disposição para destruição tecidual, resposta imunitária prejudicada e consequentemente regeneração demorada e dificultada durante o curso da doença. (Agarwal *et al.*, 2012; Mesia *et al.*, 2016; Pradeep *et al.*, 2015)

O sistema imunológico envolve ativação da resposta imunitária inata com regulação positiva de monócitos, e citocinas pró-inflamatórias, e regulação negativa de fatores de crescimento. (Pradeep *et al.*, 2015). Embora o mecanismo subjacente à relação entre estas duas doenças não

seja, ainda, completamente entendido, sabe-se que nos indivíduos com DMT2 muitas vezes a função de neutrófilos e macrófagos se encontra alterada, levando tipicamente a uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias na presença de patógenos periodontais, e exacerbando a patogénese e destruição periodontal. Neste tipo de diabetes, a resistência à insulina é fortemente associada à ação de IL-6 e TNF- α , sugerindo possíveis mecanismos para a presença de periodontite severa aumentar o risco de descontrolo glicémico nestes indivíduos. (Koçak *et al.*, 2016; Mesia *et al.*, 2016)

Num ensaio clínico randomizado (ECR) realizado com o objetivo de compreender as alterações provocadas pelo tratamento periodontal na modulação da expressão genética, em pacientes diabéticos, sugere-se que este possa contribuir para a redução notável da manifestação genética, imunitária e inflamatória, expressa pela IL-6 e IL-8. (Wang *et al.*, 2017)

Outro possível mecanismo subjacente nesta relação assenta nas células pró-inflamatórias Th17, que produzem interleucina IL-17 e estimulam fibroblastos, células endoteliais, macrófagos e células epiteliais a produzir mediadores pro-inflamatórios (IL-1 e IL-6 e TNF- α), resultando na indução da inflamação. Foram identificados níveis elevados de IL-17 em biópsias de indivíduos com PC e sabe-se que a presença de *Porphyromonas gingivalis* (um dos patógenos envolvidos na PC) é capaz de estimular os linfócitos T a produzir IL-17. Num estudo realizado sobre o controlo glicémico e a produção de citocinas em DMT2 com PC, foram demonstrados altos níveis de citocinas Th1 pro-inflamatórias (representadas por IL-17 e IFN- γ ,) e Th2, tendo-se demonstrado superior a concentração de citocinas IL-17 em pacientes com mau controlo glicémico, indicando então um possível mecanismo envolvendo Th17 na correlação entre DMT2 e PC. (Franco *et al.*, 2017)

iii.ii Diabetes *Mellitus* tipo 2 e a Periodontite

A prevalência de periodontite em pacientes com DM é cerca de 60%, tornando a relação entre estas condições de extremo interesse. (Pinho *et al.*, 2018)

O controlo glicémico é determinado pela hemoglobina glicosilada (HbA1c), valor que reflete os níveis séricos de glicose durante os 120 dias de vida dos glóbulos vermelhos. (Engelbreton e Kocher, 2013) Esta resulta de uma reação lenta entre a glicose sanguínea e os grupos amina livres existentes na hemoglobina dos eritrócitos, podendo ser realizada, com intervalo mínimo de 3 meses, em indivíduos com DM cujo tratamento alterou recentemente ou que, não

adquiriram os níveis terapêuticos desejados. (Direcção-Geral da Saúde e Ministério da Saúde, 2011)

Este controlo tem-se demonstrado importante na avaliação da severidade da doença periodontal, no sentido em que pacientes com DMT2 não controlada, ou mal controlada, ($HbA1c \geq 9\%$) apresentam maior progressão de perda óssea em comparação a pacientes com DMT2 controlados ($HbA1c < 9\%$). Tem sido indicado que indivíduos com DMT2 e periodontite severa têm complicações diabéticas aumentadas (tais como a dificuldade no controlo glicémico, neuropatia e doença cardíaca isquémica), em comparação com os indivíduos com DMT2 sem periodontite ou com periodontite leve. (Engebretson e Kocher, 2013; Mesia *et al.*, 2016)

4. Tratamento periodontal

Visto que a PC pode influenciar o controlo glicémico torna-se ainda mais relevante investigar se o tratamento periodontal pode afetar a DM. Aparentemente existe um efeito significativo do tratamento periodontal nos níveis de HbA1c. (Engebretson e Kocher, 2013)

Entre o grande leque de modalidades terapêuticas periodontais encontram-se o tratamento periodontal cirúrgico, recetivo ou regenerativo, e tratamento periodontal não cirúrgico (TPNC) que abrange raspagem e alisamento radicular (RAR) unicamente ou associada a agentes antimicrobianos ou anti-inflamatórios adjuvantes (locais ou sistémicos). O tratamento periodontal tem como objetivo remover biofilme supra e infra gengival, reduzindo assim a inflamação periodontal e progressão da doença periodontal, reestabelecendo e promovendo o equilíbrio periodontal. (Santos *et al.*, 2016; Pradeep *et al.*, 2015)

O tratamento periodontal não cirúrgico, através de raspagem e alisamento radicular é a primeira abordagem terapêutica e tem demonstrado melhorias na condição periodontal de pacientes com DMT2 e PC. (Santos *et al.*, 2016) No entanto, quando não associada a outros métodos, pode ser insuficiente, tendo sido indicadas elevadas taxas de recorrência de doença periodontal e dificuldade em eliminar, ou reduzir a infeção, especialmente em lesões de furca e bolsas periodontais com profundidades de sondagem superior a 5mm. Esta dificuldade volta a atenção para a utilização de agentes adjuvantes, sendo os locais os preferencialmente adotados pelas suas vantagens, relativamente aos sistémicos. (Pradeep *et al.*, 2015)

Tabela 2 – Vantagens dos agentes adjuvantes locais em relação aos sistêmicos. (Adaptado de Santos *et al.*, 2016; Pradeep *et al.*, 2015)

Agente adjuvante local	Agente adjuvante sistêmico
Aplicação controlada em locais específicos	Necessidade de doses sistêmicas relativamente altas, prolongadas e repetidas para atingir a concentração necessária no local
Menor dosagem sistêmica	
Altas concentrações locais no local desejado	
Menor número de aplicações	
Menos efeitos adversos	Efeitos adversos como: reação anafilática, distúrbios gástricos, náuseas, vômitos, etc.
Menor probabilidade de resistência dos patógenos	Probabilidade aumentada de resistência dos patógenos
Aceitação pelo paciente	Menor aceitação pelo paciente

Nos ECR analisados nas tabelas 3 e 4, é de notar que, todos os indivíduos incluídos nos estudos apresentam PC e DMT2 e os mesmos, receberam inicialmente motivação e instruções de higiene oral (IHO).

O propósito de Raman e colaboradores (2014), passou por tentar compreender o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico (ultrassônico e manual, RAR) associado à utilização de Clorohexidina (CHX) 0,12%, quando comparado, unicamente, com as IHO. Analisando os dados representados neste ECR, é possível observar que ambos os grupos demonstram diferenças significativas nos parâmetros periodontais ao longo do estudo. Os níveis de HbA1c diminuíram em ambos os casos, o que demonstra uma melhoria no controle glicêmico com qualquer um dos tratamentos em estudo. (Raman *et al.*, 2014)

De acordo com Wu e colaboradores (2015), que avaliaram a eficácia da RAR em relação a IHO apenas, atribuindo-se especial atenção à concentração de visfatina, tendo sido encontradas melhorias maioritariamente no grupo de teste. As diferenças periodontais entre grupos apresentam-se significativas aos três e seis meses, com resultados superiores para o grupo teste, e ainda melhorias significativas de HbA1c entre grupos, aos seis meses, com melhor resultado para o grupo teste. (Wu *et al.*, 2015)

Miranda e colaboradores (2014), pretenderam avaliar os efeitos clínicos e microbiológicos do uso sistêmico de metronidazol (MTZ) e amoxicilina (AMX) como adjuvantes do tratamento

periodontal não cirúrgico com ultrassons e RAR. Neste estudo, observam-se melhorias em todos os parâmetros periodontais em ambos os grupos, verificando-se algumas diferenças significativas entre grupos, com resultados superiores no grupo teste (índice de hemorragia e profundidade de sondagem). (Miranda *et al.*, 2014)

Em Tsobgny-Tsague e colaboradores (2018), o objetivo foi compreender o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico na HbA_{1c}, sendo que, neste ensaio foram reforçadas as instruções do uso de fio dentário e de gluconato de CHX 0,2%, e realizado tratamento ultrassónico e RAR, em associação à irrigação de iodopovidona (IPV) a 10% como agente adjuvante. Por motivos éticos, após três meses foi realizado ao grupo de controlo o mesmo procedimento. O tratamento aplicado (em junção a corretas e explicitas IHO) demonstrou melhorias significativas em todos os parâmetros com diferenças significativas entre grupos para HbA_{1c}, em que o grupo teste obteve resultados mais satisfatórios. (Tsobgny-Tsague *et al.*, 2018)

Por último, Tsalikis e colaboradores (2014) avaliaram os efeitos imunológicos, microbiológicos e clínicos da doxiciclina (DXC) de forma sistémica em associação ao tratamento periodontal não cirúrgico com ultrassons e RAR, embora não tenham sido verificadas diferenças significativas entre grupos ao longo da intervenção, ocorreram melhorias significativas dentro dos próprios grupos em todos os parâmetros periodontais, ao contrário do que ocorreu com os níveis de hemoglobina glicosilada em que apenas se observa melhoria no grupo com tratamento. (Tsalikis *et al.*, 2014)

Tabela 3 - Comparação dos parâmetros clínicos (Índice de Placa - IP, Índice de Hemorragia - IH, Profundidade de Sondagem - PS, Nível de Inserção Clínico - NIC, Hemoglobina Glicosilada - HbA1c) entre grupos de controlo e de teste, de diferentes ensaios clínicos randomizados.

Autores	N	n	Grupo	Follow-up	Parâmetros clínicos				
					IP (%)	IH (%)	PS (mm)	NIC (mm)	HbA1c (%)
(Raman <i>et al.</i> , 2014)	32	17	Controlo: IHO	Baseline	32,70±21,08	21,56±15,22	2,29 ±0,69	2,79±0,96	7,6±1,5
				2 meses	12,06±10,01*	6,40±10,00*	2,09±0,72*	2,62±0,97*	Sem dados
				3 meses	4,88±5,88*	14,85±46,32	2,02 ±0,71*	2,56±0,97*	7,1±1,2
		15	Teste: RAR + CHX 0,12%, 15ml 3x dia/14 dias	Baseline	40,06±22,44	20,81±21,07	2,56 ±0,57	3,35±0,83	7,8±1,5
				2 meses	4,65±4,63***	2,97±3,98*	1,94±0,26*	2,92±0,72*	Sem dados
				3 meses	1,96±5,97*	1,18±1,66*	1,76 ±0,19*	2,73±0,70*	7,1±1,2*
(Wu <i>et al.</i> , 2015)	46	23	Controlo: IHO	Baseline	Sem dados	2,71±0,68	3,71±0,61	3,90±1,18	7,39±0,16
				3 meses	Sem dados	2,60±0,68	3,47±0,67	3,96±1,18	7,38±0,15
				6 meses	Sem dados	2,70±0,74	3,51±0,71	4,00±1,17	7,42±0,18
		23	Teste: RAR	Baseline	Sem dados	2,68±0,71	3,73±0,58	3,18±1,26	7,41±0,20
				3 meses	Sem dados	1,95±0,62**	3,01±0,63**	3,18±1,26**	7,40±0,18
				6 meses	Sem dados	2,21±0,69**	3,10±0,62**	3,24±1,16**	7,09±0,12**
(Miranda <i>et al.</i> , 2014)	56	27	Controlo: RAR + Placebo	Baseline	76,6±22,2	34,2±15,9	3,6±0,6	4,6±0,8	8,99±1,63
				3 meses	32,2±17,2	17,0±7,9	3,0±0,5	4,1±0,8	8,94±1,71
				6 meses	26,5±16,2	16,3±9,9	2,9±0,5	4,0±0,9	9,07±1,69
				1 ano	32,9±18,5	16,9±10,0	2,9±0,6	4,1±0,9	8,40±1,94
		29	Teste: RAR + MTZ (400mg, 3x dia/14 dias) + AMX de (500mg, 3x dia/14 dias) Sistémicos	Baseline	77,8±21,0	40,7±14,0	3,6±0,5	4,6±1,2	8,53±1,56
				3 meses	30,2±17,5	9,7±4,9**	2,6±0,2**	3,8±0,9	8,60±2,01
				6 meses	26,8±15,6	9,4±5,2**	2,5±0,2**	3,7±0,9	8,49±2,17
				1 ano	32,0±12,6	10,6±5,7**	2,5±0,2**	3,7±0,9	8,77±2,93

Raspagem e Alisamento Radicular - RAR, Metronidazol - MTZ, Amoxicilina - AMX, Instruções de Higiene Oral – IHO, Clorhexidina - CHX. Sendo que, *p<0,05 – diferenças significativas entre follow-ups e **p<0,05 – diferenças significativas entre grupo controlo/teste.

Tabela 4 - Comparação de parâmetros clínicos (Profundidade de Sondagem - PS, Nível de Inserção Clínico - NIC, Hemoglobina Glicosilada - HbA1c) entre grupos de controlo e de teste, de diferentes ensaios clínicos randomizados.

Autores	N	n	Grupo	Follow-up	Parâmetros clínicos				
					IP (%)	IH (%)	PS (mm)	NIC (mm)	HbA1c (%)
(Tsobgny-Tsague <i>et al.</i> , 2018)	34	17	Controlo: IHO	Baseline	79,3±19,3	37,2±17,4	3,1±0,6	3,3±0,6	8,9±0,9
				3 meses	63,7±15,3*	33,8±15,9	3,1±0,6	3,3±0,7	8,1±2,6
		17	Teste: RAR+ Irrigação subgingival com IPV 10% + Gluconato de CHX 0,2% (10ml 2x/dia, por 5 dias)	Baseline	80,5±13,1	39,5±18,9	3,0±0,4	3,4±0,5	9,7±1,6
				3 meses	18,1±15,1*	4,2±4,7*	1,9±0,3*	2,1±0,3*	6,7±2,0***
(Tsalikis <i>et al.</i> , 2014)	66	35	Controlo: Ultrassons + RAR + Placebo	Baseline	Sem dados	36±28	3,03±0,73	3,77±1,24	6,89±0,60
				3 meses	Sem dados	11±10*	2,29±0,56*	3,16±1,38*	6,96±1,01
				6 meses	Sem dados	12±12*	2,27±0,57*	2,87±0,89*	6,8±0,87
		31	Teste: RAR + DXC Sistémica (200mg inicial, 100mg por 20 dias)	Baseline	Sem dados	48±39	3,01±0,77	3,73±0,88	6,70±0,61
				3 meses	Sem dados	11±19*	2,46±0,52*	3,27±0,77*	6,62±0,55
				6 meses	Sem dados	12±16*	2,17±0,5*	3,02±0,67*	6,48±0,71

Raspagem e Alisamento Radicular - RAR, Iodopovidona - IPV, Clorohexidina - CHX, Doxiciclina - DXC. Sendo que, *p<0,05 – diferenças significativas entre follow-ups e **p<0,05 – diferenças significativas entre grupo controlo/teste.

III. Discussão

Numerosos estudos evidenciam uma relação bidirecional entre a PC e a DMT2, referindo a possibilidade de a condição periodontal exacerbar a inflamação sistémica, dificultando o controlo glicémico e agravando as suas complicações, demonstrando ainda possibilidade da DM aumentar o risco de desenvolver PC. (Wang *et al.*, 2017)

Alguns estudos sugerem ainda evidências das alterações periodontais como as primeiras manifestações clínicas a ocorrer na DM, bem como melhorias no controlo glicémico em pacientes com DMT2 após tratamento periodontal não cirúrgico. (Raman *et al.*, 2014)

Atualmente, a RAR considera-se o tratamento *gold standard* para a periodontite (Santos *et al.*, 2016), tornando-se relevante examinar ECR onde este tratamento seja utilizado de forma única ou em associação a agentes adjuvantes. (Tabelas 3 e 4).

Raman e colaboradores (2014), demonstram que ambos os grupos apresentam diferenças significativas aos dois e três meses nos parâmetros periodontais ao longo do estudo, o que apenas não era tão expectável no grupo de controlo, podendo, no entanto, ser explicada pelo *follow-up* mais curto e pelo fornecimento de IHO ter sido mais completo em relação aos demais estudos. (Miranda *et al.*, 2014; Tsoigny-Tsague *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2015) Foram encontradas diferenças significativas entre grupos, aos dois meses, relativamente ao índice de placa, o que pode ser devido ao grupo de teste ter sido submetido ao tratamento em estudo e semanalmente à avaliação do controlo de placa com remotivação e reforço de IHO, quando necessário. Foram ainda observadas diminuições nos níveis de HbA1c, com diferenças significativas no grupo de teste, o que corrobora com os outros estudos que associam este tratamento à melhoria no controlo glicémico. (Miranda *et al.*, 2014; Raman *et al.*, 2014; Tsalikis *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2015)

Em Wu e colaboradores (2015), além das melhorias mais evidentes no grupo de teste, existem diferenças significativas entre grupos em todos os parâmetros periodontais avaliados aos três meses, sendo que a estes se junta a HbA1c aos seis meses. É de importância notar esta última melhoria significativa traduzindo assim, mais uma vez, o melhor controlo glicémico associado ao tratamento da PC, com RAR. Estas melhorias significativas entre grupos não são condizentes com a maioria dos restantes estudos, no entanto, pode ser explicado pelo facto dos participantes terem recebido múltiplas vezes IHO, assim como o uso de instrumentos auxiliares de higiene oral, nomeadamente fio dentário e escovas interproximais (escovilhões). (Wu *et al.*, 2015)

Assim, os estudos parecem demonstrar que o tratamento periodontal não cirúrgico, nomeadamente, a RAR, é capaz de afetar de forma positiva o controlo glicémico em pacientes com DM. (Raman *et al.*, 2014; Tsalikis *et al.*, 2014; Tsobgny-Tsague *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2015)

Analisando os tratamentos no estudo de Miranda e colaboradores (2014), o grupo controlo apresentou melhorias em quase todos os parâmetros avaliados no final do estudo, em relação à avaliação realizada inicialmente. O grupo teste obteve melhorias em todos os parâmetros periodontais, tendo sido identificadas diferenças significativas no IH e PS aos três e aos seis meses e ao fim de um ano, demonstrando assim a importância, eloquente, proveniente da utilização adjuvante de MTZ+AMX à RAR para a obtenção de melhorias clínicas. (Miranda *et al.*, 2014) No entanto, neste grupo, os níveis de HbA1c aumentaram aos três meses e no final do estudo, o que não era expectável, podendo advir a ausência de melhorias neste aspeto do facto de ter sido atribuída, a todos os pacientes, a medicação a fazer que, embora devidamente identificada e monitorizada, por uma assistente (que não o examinador ou terapeuta), três vezes por semana, foi administrada pelos próprios, sem supervisão no momento da toma. (Miranda *et al.*, 2014)

Ao utilizar a IPV 10% como agente adjuvante Tsobgny-Tsague e colaboradores (2018), verificaram no grupo teste uma redução marcada na HbA1c de $3,0 \pm 2,4$ após a intervenção, parecendo assim, mais uma vez que o tratamento periodontal não cirúrgico pode afetar, de forma positiva, o controlo glicémico nos pacientes com DM e PC. Ao contrário do grupo que apenas recebeu IHO, em que, apesar de terem ocorrido melhorias no IP, IH e HbA1c, apenas podemos observar alterações significativas no controlo do índice de placa. As grandes alterações significativas, entre grupos, identificadas nos níveis de HbA1c, podem provavelmente ser explicadas por ter sido efetuado o tratamento *full-mouth* em apenas uma consulta e, este ECR ter sido levado a cabo numa população africana subsaariana com mau controlo de DM2 (Tsobgny-Tsague *et al.*, 2018), o que, pode também explicar a grande discrepância de resultados obtidos em relação aos demais estudos. (Miranda *et al.*, 2014; Raman *et al.*, 2014; Tsalikis *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2015)

Por último Tsalikis e colaboradores (2014) não identificaram diferenças significativas entre grupos ao longo da intervenção, tendo ocorrido melhorias significativas apenas dentro de ambos os grupos nos parâmetros periodontais aos três e seis meses. Embora o mesmo não tenha ocorrido com os níveis de hemoglobina glicosilada, existem melhorias no grupo teste aos três

meses e no final do estudo. (Tsalikis *et al.*, 2014) O resultado deste ECR pode ser explicado por este ter sido realizado com DXC sistémica, uma vez que, tal como foi referido anteriormente, esta tem demonstrado inúmeras desvantagens como a necessidade de administração de doses sistémicas relativamente altas, prolongadas e repetidas para que seja possível atingir a concentração farmacológica necessária no local para obtenção de alterações identificáveis. (Tabela 2- Adaptado de Santos *et al.*, 2016; Pradeep *et al.*, 2015)

A diminuição na Hba1c de cerca de um ponto é associada à diminuição do risco de complicações diabéticas em cerca de 35%, e à redução de mortes relacionadas com DM em 25% (Tsobgny-Tsague *et al.*, 2018), o que demonstra a importância do seu controlo e mais uma vez, a relevância do papel do tratamento periodontal não cirúrgico com RAR.

IV. Conclusão

A DM é indicada atualmente como epidemia, estando associada a morbilidade e mortalidade, o que capta a atenção para todas as possibilidades de controlo desta doença. Visto que, a periodontite tem sido apontada como sendo a 6ª complicação mais comum da Diabetes *Mellitus*, por aumentar a inflamação sistémica, admitimos a hipótese de uma relação bidirecional.

Parece que, além desta relação entre a DM e a PC, o tratamento desta última assume-se relevante e os agentes adjuvantes poderão ter um papel importante quando em associação ao tratamento periodontal não cirúrgico (RAR), considerado *gold standard*. A conjugação destas intervenções aparenta afetar de forma positiva o controlo glicémico em pacientes com DMT2, sendo este avaliado segundo o impacto nos níveis de HbA1c.

No entanto, apesar da existência de vários ECR que avaliam a eficácia de diferentes agentes adjuvantes, continuam a ser necessários mais estudos para que o controlo da DM não seja dificultado pela PC, pois esta parece possuir um papel de relevância quando ambas se encontram presentes no indivíduo.

V. Bibliografia

- Armitage, G. C. (1989). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dentistry*, 79(6), 31–35.
- Agrali, O. B., e Kuru, B. E. (2015). Periodontal treatment in a generalized severe chronic periodontitis patient: A case report with 7-year follow-up, *European Journal of Dentistry*, 9(2), 288–292.
- Bajaj, P. *et al.* (2012). Locally delivered 0.5% clarithromycin, as an adjunct to nonsurgical treatment in chronic periodontitis with well-controlled type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial, *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 3(4), 276–283.
- Castro dos Santos, N. C. *et al.* (2016). Local adjunct effect of antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of chronic periodontitis in type 2 diabetics: split-mouth double-blind randomized controlled clinical trial, *Lasers in Medical Science*, 31(8), 1633–1640.
- 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 and Endocrinology*, 6(12), 954–965.
- Direcção-Geral da Saúde e Ministério da Saúde. (2011). Norma da Direcção Geral de Saúde, 10.
- Engebretson, S., e Kocher, T. (2013). Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: A systematic review and meta-analysis, *Journal of Clinical Periodontology*, 40 (14).
- Faramarzi, M. *et al.* (2017). The clinical and metabolic effects of subgingival application of xanthan-based chlorhexidine gel in Type 2 diabetic patients with chronic periodontitis, *Dental Research Journal*, 14(5), 299.
- Franco, M. M. *et al.* (2017). Glycemic control and the production of cytokines in diabetic patients with chronic periodontal disease, *RG0 - Revista Gaúcha de Odontologia*, 65(1), 37–43.
- Highfield, J. (2009). Diagnosis and classification of periodontal disease, *Australian Dental Journal*, 54, (11–26).
- Kaur, P. *et al.* (2015). Periodontal and glycemic effects of nonsurgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes stratified by baseline HbA1C, *Journal of Oral Science*, 57(3), 201–211.
- Kinane, D. F., Preshaw, P. M., e Loos, B. G. (2011). Host-response: Understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(11), 44–48.
- Koçak, E. *et al.* (2016). Nonsurgical periodontal therapy with/without diode laser modulates metabolic control of type 2 diabetics with periodontitis: a randomized clinical trial. *Lasers in Medical Science*, 31(2), 343–353.
- Kocher, T. *et al.* (2018). Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontology 2000*, 78(1), 59–97.
- Machado, V. *et al.* (2018). Prevalence and extent of chronic periodontitis and its risk factors in a Portuguese subpopulation: a retrospective cross-sectional study and analysis of Clinical Attachment Loss, *PeerJ*, 6.
- Madeiro, A. T., Passos, I. A., e Figueiredo, C. R. L. V. (2018). Abordagem preventiva da doença periodontal no paciente diabético: revisão da literatura, *Revista de Odontologia Da Universidade Cidade de São Paulo*, 20(1), 76.
- Mauri-Obradors, E. *et al.* (2015). Effect of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated hemoglobin in diabetic patients: a systematic review. *Odontology*, 103(3), 301–313.
- Mesia, R. *et al.* (2016). Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabetes with chronic periodontitis. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 4(1), 1–7.
- Miranda, T. S. *et al.* (2014). Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(9), 890–899.
- Observatório Nacional da Diabetes. (2014). Diabetes: Fatos e números.

- Pinho, R. C. M. *et al.* (2018). Impact of Chronic Periodontitis on the Quality of Life of Individuals with and without Diabetes, *Health Science Journal*, 12(2), 1–11.
- Pradeep, A. R. *et al.* (2015). Adjunctive Local Delivery of Aloe Vera Gel in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis: A Randomized, Controlled Clinical Trial, *Journal of Periodontology*, 87(3), 268–274.
- Pradhan, S., e Goel, K. (2011). Interrelationship between diabetes and periodontitis: A review. *Journal of the Nepal Medical Association*, 51(3), 144–153.
- Programa Nacional para a Diabetes. (2017). DGS - Programa Nacional p/ Diabetes 2017. *Plano Nacional Da Diabetes*, 20.
- Raman R. P. *et al.* (2014). Effect of nonsurgical periodontal therapy verses oral hygiene instructions on type 2 diabetes subjects with chronic periodontitis: a randomised clinical trial. *BMC Oral Health*, 1–10.
- Steffens, J. P. e Marcantonio, R. A. C. (2018). Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri - implantares 2018 : guia Prático e Pontos-Chave, 47(4), 189–197.
- Tsalikis, L. *et al.* (2014). Effects of doxycycline on clinical, microbiological and immunological parameters in well-controlled diabetes type-2 patients with periodontal disease: A randomized, controlled clinical trial, *Journal of Clinical Periodontology*, 41(10), 972–980.
- Tsobgny-Tsague, N. F. *et al.* (2018). Effects of nonsurgical periodontal treatment on glycated haemoglobin on type 2 diabetes patients (PARODIA 1 study): A randomized controlled trial in a sub-Saharan Africa population, *BMC Oral Health*, 18(1), 1–8.
- Wang, S. *et al.* (2017). Glycemic control and adipokines after periodontal therapy in patients with Type 2 diabetes and chronic periodontitis, *Brazilian Oral Research*, 31, 1–9.
- Wu, Y. *et al.* (2015). Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Visfatin Concentrations in Serum and Gingival Crevicular Fluid of Patients With Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus, *Journal of Periodontology*, 86(6), 795–800.