



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A DIABETES MELLITUS E O ESTADO
PERIODONTAL: RESULTADOS DO ESTUDO DA SAÚDE
PERIODONTAL EM ALMADA-SEIXAL**

Trabalho submetido por
Catarina João de Barros Atanázio
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A DIABETES MELLITUS E O ESTADO
PERIODONTAL: RESULTADOS DO ESTUDO DA SAÚDE
PERIODONTAL EM ALMADA-SEIXAL**

Trabalho submetido por
Catarina João de Barros Atanázio
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof.^a Doutora Vanessa Machado

e coorientado por
Prof. Doutor José João Mendes

setembro de 2022

*“Remember to look up at the stars and not
down at your feet. Try to make sense of
what you see and wonder about what makes
the universe exist. Be curious. And however
difficult life may seem, there is always
something you can do and succeed at. It
matters that you don’t just give up.”*

Stephen Hawking

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof.^a Doutora Vanessa Machado, pela disponibilidade e incentivo constantes. A sua dedicação, apoio e conhecimento científico são uma inspiração para todos os que têm o privilégio de privar consigo ao longo deste percurso académico. Os meus sinceros agradecimentos por toda a confiança e encorajamento inerente ao desenvolvimento desta investigação.

Ao meu coorientador, Prof. Doutor José João Mendes, pela boa disposição, rigor e palavra amiga presentes em todos estes anos, com a certeza de que é possível equilibrar a exigência com o carácter humano, sem nunca menosprezar a união académica tão vincadamente vivida nesta Instituição.

Ao Prof. Doutor João Botelho, pelo interesse e dedicação em todas as etapas desta investigação. Por sempre se ter desdobrado para que nenhum apoio me faltasse.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, por me acolher e permitir a minha formação como Médica Dentista. A minha palavra de apreço a todos os docentes, funcionários e demais comunidade Egas Moniz. A todos os que se cruzaram comigo ao longo destes 5 anos e me ajudaram a crescer a nível pessoal e profissional.

Aos meus pais, que de tudo fizeram para que nada me faltasse, mesmo estando longe de casa e por todo o investimento que fizeram em mim. Obrigada por tornarem tudo isto possível, por estarem sempre presentes nas minhas conquistas e momentos de fragilidade e pelo apoio incansável e amor incondicional. Esta conquista é também vossa. À minha restante família, por todo o carinho e apreço demonstrados. À Ana Clara, por ser a minha irmã emprestada durante 5 anos, por tornar o difícil mais fácil, por ser o ombro amigo com o qual posso sempre contar. Não existem agradecimentos suficientes que vos honrem.

Aos meus amigos, que sempre me deram força e acompanharam todo o meu percurso. Obrigada por serem casa, longe da minha casa.
Levo-vos a todos no coração.

Resumo

Objetivos: Este estudo tem como objetivo avaliar a associação entre controlo glicémico da diabetes mellitus e estado periodontal numa amostra representativa de Almada-Seixal, criar modelos preditivos para o diagnóstico periodontal e testar a validade de modelos preditivos previamente publicados.

Materiais e Métodos: No total, 200 participantes que reportaram hemoglobina glicada (HbA1c) na história clínica, foram incluídos. Considerou-se a definição de gengivite e periodontite de 2018, pela *European Federation of Periodontology / American Academy of Periodontology* e a classificação de diabéticos controlados e não controlados de 2021, pela *American Diabetes Association*. A pesquisa bibliográfica de modelos preditivos realizou-se na base de dados PubMed até Maio de 2022. Modelos de regressão logística foram usados para estimar o risco de periodontite. A *Area Under the Curve* (AUC) foi utilizada para avaliar a performance de 6 modelos previamente publicados.

Resultados: Verificou-se que, de toda a população diabética participante, 25.5% apresentam saúde periodontal e, dos restantes, 15.0% possuem periodontite leve, 22.5% periodontite moderada e 37.0% periodontite severa. Averiguou-se que os participantes com saúde periodontal têm, em média, 6.8% de HbA1c, contrariamente aos com periodontite severa, que apresentam valores médios 7.5%. Os participantes com níveis de HbA1c iguais ou superiores a 6.5% apresentam maior perda de inserção clínica e maiores profundidades de sondagem relativamente aos diabéticos controlados. No seguimento da avaliação da performance de análise do risco para ter periodontite, baseado nos níveis de HbA1c, nenhum modelo apresentou uma performance considerada adequada, isto é, todos obtiveram resultados de $AUC < 0.7$.

Conclusões: Existe correlação entre periodontite e condições sistémicas. Tanto a diabetes como a periodontite são doenças crónicas complexas com relação bidirecional estabelecida. É imperativo realizar mais estudos, com diferentes variáveis, para evidenciar a independência do valor de HbA1c na periodontite.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Doença Periodontal; HbA1c; Periodontite.

Abstract

Aims: This study aimed to evaluate the association between glycemic control of diabetes mellitus and periodontal status in a large representative sample of Almada-Seixal, create predictive models to periodontal diagnosis and to test the validity of published predictive models.

Material and Methods: Overall, 200 individuals, who glycated hemoglobin (HbA1c) levels in their clinical history were included. The 2018 definition of gingivitis and periodontitis was considered by the European Federation of Periodontology / American Academy of Periodontology and the classification of controlled and uncontrolled diabetics 2021 by the American Diabetes Association. The search for predictive models was carried out in the PubMed database until May 2021. Models of logistic regression were used to estimate the odds of periodontitis. The Area Under the Curve were applied to test the performance of six predictive models previously published.

Results: Of the participating diabetic population, 25.5% have periodontal health and, of the remaining, 15.0% have mild periodontitis, 22.5% moderate periodontitis, and 37.0% severe periodontitis. Participants with periodontal health have, on average, 6.8% of HbA1c, in contrast to those with severe periodontitis, who present average values of 7.5%. Participants with HbA1c levels equal to or greater than 6.5% have greater clinical attachment loss and greater probing depths compared to controlled diabetics. Following the evaluation of the performance of risk analysis for having periodontitis, based on the levels of HbA1c, no model presented a performance considered adequate since all results of Area Under the Curve (AUC) < 0.7.

Conclusions: There is a correlation between periodontitis and systemic conditions. Both diabetes and periodontitis are complex chronic diseases with an established bidirectional relationship. It is imperative to carry out more studies, with different variables, to demonstrate the independence of the HbA1c value in periodontitis.

Keywords: Diabetes Mellitus, Periodontitis, Periodontal Disease, HbA1c.

Índice

I.	INTRODUÇÃO.....	13
	1. PERIODONTO E SAÚDE PERIODONTAL	13
	2. DOENÇA PERIODONTAL	14
	2.1 Mecanismo Biológico, Fatores de Risco e Fatores Etiológicos da Doença Periodontal	17
	3. DIABETES MELLITUS	20
	4. DIABETES MELLITUS E DOENÇA PERIODONTAL	21
II.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
	1. Desenho de estudo	27
	2. Exame periodontal e definição de caso	27
	3. Avaliação da diabetes mellitus	28
	4. Variáveis sociodemográficas	28
	5. Pesquisa bibliográfica de modelos preditivos	29
	6. Análise estatística	29
III.	RESULTADOS	31
	1. Amostra de estudo	31
	2. Prevalência e severidade da doença periodontal	31
	3. Fatores de risco para a periodontite	31
	4. Doença periodontal e níveis de HbA1c	31
	5. Associação entre periodontite e diabetes mellitus	34
	6. Análise do risco de periodontite	34
IV.	DISCUSSÃO	37
V.	CONCLUSÃO	41
VI.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
	ANEXOS	

Índice de Figuras

Figura 1 Cooperação polimicrobiana e disbiose na periodontite e gengivite	15
Figura 2 Mecanismo biológico da doença periodontal	18
Figura 3 Relação bidirecional entre diabetes mellitus e periodontite	22
Figura 4 Análise ROC/AUC de níveis de HbA1c para discriminação de participantes com doença periodontal de participantes com saúde periodontal	35
Figura 5 Análise ROC/AUC de diagnóstico periodontal para discriminação de participantes com controlo glicémico de acordo com HbA1c.....	35

Índice de Tabelas

Tabela 1 Caraterísticas sociodemográficas dos participantes.....	32
Tabela 2 Parâmetros clínicos periodontais de acordo com hemoglobina glicada de pacientes com glicémia controlada e não controlada.....	33
Tabela 3 Modelos logísticos ajustados para o risco de ter periodontite segundo o controlo de diabetes mellitus.....	34

Lista de Siglas

AAP	<i>American Academy of Periodontology</i>
ACES	Agrupamento de Centros de Saúde
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGEs	Produtos Finais da Glicólise
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DP	Desvio Padrão
EFP	<i>European Federation of Periodontology</i>
EUA	Estados Unidos da América
HbA1c	Hemoglobina Glicada
IL	Interleucinas
IMC	Índice de Massa Corporal
JAC	Junção Amelocimentária
LPS	Lipopolissacarídeos
MMPs	Metaloproteinases de Matriz
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Proteína C Reativa
PESA	<i>Periodontal Epithelial Surface Area</i>
PGE2	Prostaglandina E2
PISA	<i>Periodontal Inflamed Surface Area</i>
PMNLs	Neutrófilos Polimorfonucleares
RAGE	Recetor dos Produtos Finais da Glicólise
RANK-L	Recetor Ligante do Fator Nuclear K
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SE	<i>Standard Error</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SoPHiAS	<i>Study of Periodontal Health in Almada-Seixal</i>
Th	<i>T helper</i>
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral-Alfa

I. INTRODUÇÃO

1. PERIODONTO E SAÚDE PERIODONTAL

Em conformidade com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a definição de saúde abrange um estado de completo bem-estar físico, mental e social, sendo descartada apenas a inexistência de doença, e pode ser aplicada a todos os organismos bem como a um órgão ou tecido específico (World Health Organization, 2020). O sistema estomatognático é constituído por variadas estruturas, entre as quais músculos, ligamentos, articulação temporomandibular e o periodonto. Cada uma das estruturas referidas exerce a sua função nas diferentes tarefas diárias, desde a fala à mastigação (Zagalo et al., 2010).

A Periodontologia é a área da Medicina Dentária que estuda os tecidos duros e moles responsáveis pelo suporte dos dentes, bem como as doenças que os afetam. Esses tecidos constituem o periodonto, que surge dos termos em latim *perio*, que significa “em redor de” e *odonto*, que corresponde a “dente”, e engloba a gengiva, o osso alveolar, o cimento radicular e o ligamento periodontal (Berglundh et al., 2022). Relativamente às principais funções, Lindhe e Lang defendem que o periodonto mantém a integridade da mucosa mastigatória da cavidade oral, permitindo a inserção e estabilização do dente ao tecido ósseo quer seja maxilar ou mandibular (Berglundh et al., 2022).

De acordo com a Federação Europeia de Periodontologia (*European Federation of Periodontology* [EFP]) e Academia Americana de Periodontologia (*American Academy of Periodontology* [AAP]) em 2017, a saúde periodontal num periodonto intacto caracteriza-se por um estado isento de inflamação periodontal que permita a função normal, sem consequências físicas e/ou mentais causadas por doenças atuais ou pregressas (Chapple et al., 2018).

Clinicamente, um periodonto saudável intacto, compreende um estado de saúde gengival marcada por ausência de hemorragia à sondagem, eritema, edema gengival, sintomatologia, acompanhada por níveis ósseos fisiológicos que variam de 1 a 3 mm abaixo da junção amelocimentária (JAC) (Chapple et al., 2018) e níveis de marcadores biológicos e inflamatórios consistentes com a homeostase periodontal (Lang & Bartold, 2018) (Figura 1a).

2. DOENÇA PERIODONTAL

A doença periodontal é uma condição que afeta o periodonto e compreende a gengivite e periodontite (Gasner & Schure, 2021) (Figura 1a). A gengivite é caracterizada por inflamação gengival decorrente da disbiose da placa bacteriana e é reversível com o aperfeiçoamento dos hábitos de higiene oral (Gasner & Schure, 2021). No que concerne à periodontite, é uma doença inflamatória multifatorial crónica que afeta a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento radicular e osso alveolar (Berglundh et al., 2022), sendo clinicamente delimitada por gengivas inflamadas e destruição óssea (Papapanou et al., 2018) (Figura 1b).

A persistência de inflamação gengival não controlada (Berglundh et al., 2022) em conjunto com a destruição irreversível dos tecidos do periodonto permite a evolução de gengivite para periodontite (Gasner & Schure, 2021). Deste modo, é frequente observar hemorragia gengival em pacientes com periodontite ativa, traduzindo-se por uma gengiva volumosa e eritematosa (Berglundh et al., 2022).

A hemorragia gengival deve-se pela fragilidade do epitélio vascular (Armitage, 2004), contudo não deve ser considerado como fator preditivo positivo perante a atividade da mesma, visto que o início e a progressão da periodontite dependem de mudanças ecológicas disbióticas no microbioma em resposta a nutrientes de produtos inflamatórios gengivais e à degradação de tecidos que enriquecem espécies e mecanismos antibacterianos dentro da área do sulco gengival, uma vez iniciada a inflamação (Tonetti et al., 2018). Além da hemorragia, a cor avermelhada das gengivas resulta da vasodilatação com consequente aporte sanguíneo e o edema ocorre por aumento da permeabilidade vascular e desvio do potencial osmótico (Armitage, 2004). Na sua totalidade, os sinais supramencionados são os principais fatores de diagnóstico do estado periodontal.

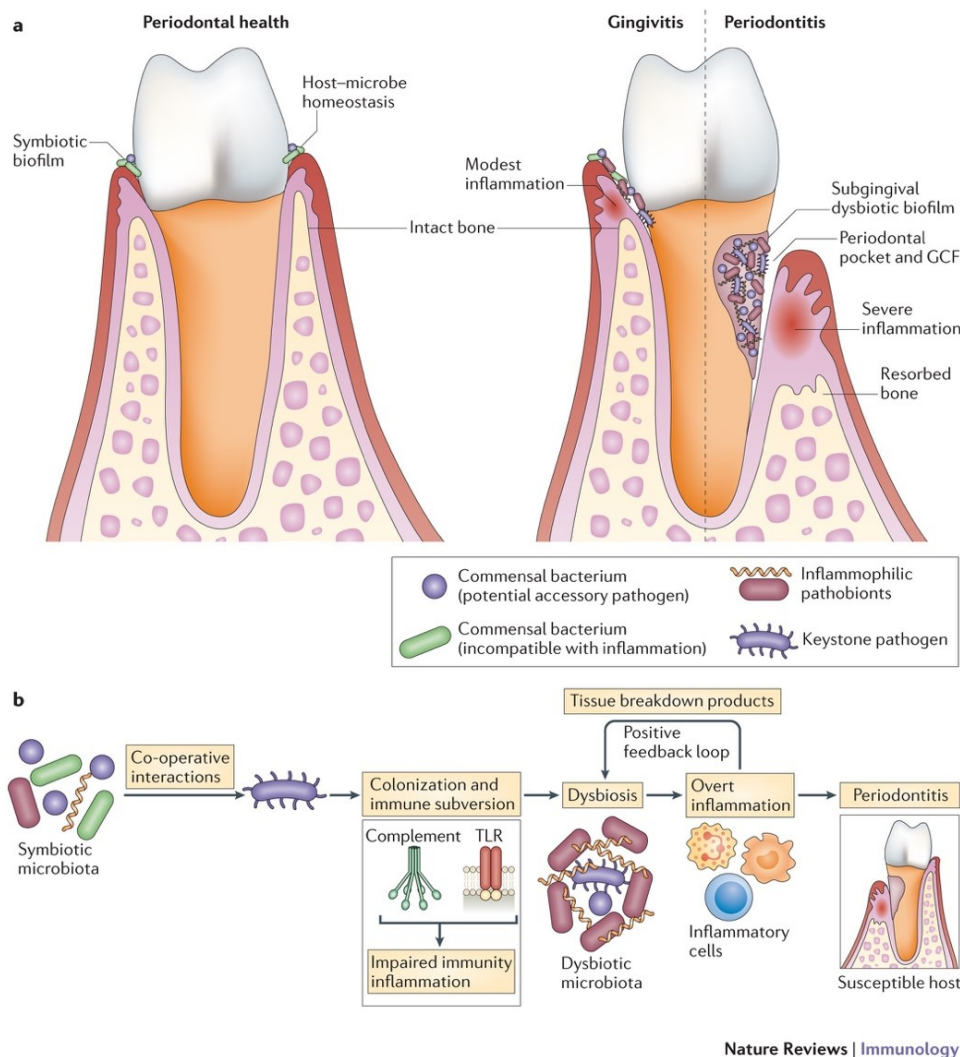


Figura 1 | Esquema comparativo entre a cooperação polimicrobiana e disbiose na periodontite e gengivite (Hajishengallis, 2015).

A periodontite caracteriza-se por uma resposta exacerbada e inflamatória local não controlada regulada por sistemas imunes inato e adaptativo (Ebersole et al., 2013; Hajishengallis & Chavakis, 2021). No entanto, a vulnerabilidade individual perante as repercussões da acumulação de placa bacteriana pode ser variável, sendo possível que algumas pessoas sejam mais suscetíveis enquanto outras mais resistentes (Kinane et al., 2017).

A periodontite tem uma etiologia complexa, atuando ao nível microbiano, através da presença de comunidades microbianas disbióticas com potencial inflamatório destrutivo; ao nível do hospedeiro, com base em fatores genéticos que podem predispor ou proteger da doença; e ao nível de fatores ambientais e estado de saúde sistémico, que modificam a resposta do hospedeiro numa direção protetora ou destrutiva (Hajishengallis, 2015). Deste modo, a disbiose por si só pode não precipitar necessariamente no início do desenvolvimento da periodontite, mas sim iniciar a mesma no contexto de outros fatores de risco associados ao genótipo do hospedeiro, quer sejam stress, dieta ou comportamentos de risco como por exemplo, tabagismo (Kumar, 2012). A título de exemplo, pode haver indivíduos tolerantes à disbiose em virtude do seu estado imuno-inflamatório intrínseco, polimorfismos hiporresponsivos ou ausência de função dos genes de resposta imune, atenuando a inflamação e prevenindo o desenvolvimento da periodontite (Hajishengallis, 2014). A disbiose polimicrobiana só levará à doença em hospedeiros suscetíveis à mesma, uma vez que existem indivíduos que permanecem periodontalmente saudáveis, apesar da formação maciça de biofilme associado ao dente, enquanto outros, com menor acumulação de biofilme, são extremamente suscetíveis à periodontite (Laine et al., 2012).

Relativamente à epidemiologia, a periodontite é uma patologia de saúde pública altamente prevalente em todo o mundo, afetando cerca de 50% da população adulta global (Nazir, 2017; Tonetti et al., 2017). A periodontite leve e/ou moderada é a mais prevalente no continente americano (34.4% a 37.1%, respetivamente), enquanto a prevalência da periodontite severa é de 7.8% a 8.9%, respetivamente (Eke et al., 2018). No continente europeu, é notória uma lacuna de estudos epidemiológicos do estado periodontal (König et al., 2010). Um estudo norueguês estimou que 49.5% da população apresenta periodontite, sendo 9.1% para a forma severa de periodontite e 40.4% para a forma leve e moderada combinadas (Holde et al., 2017). Da mesma forma, as estimativas de prevalência de periodontite severa e moderada num outro estudo italiano foram de 34.9% e 40.8%, respetivamente (Aimetti et al., 2015). Em Portugal, na região sul da Área Metropolitana de Lisboa, foi realizado o *Study of Periodontal Health in Almada-Seixal* (SoPHIAS), onde a prevalência foi de 59.9% na população adulta (Botelho et al., 2019).

2.1 Mecanismo Biológico, Fatores de Risco e Fatores Etiológicos da Doença Periodontal

Para que exista um epitélio saudável é necessário um equilíbrio dinâmico entre as atividades pró-inflamatórias do hospedeiro e as reações antimicrobianas por ele criadas. Para esse efeito, o sistema imunitário inato e adaptativo assegura uma relação simbiótica entre o hospedeiro e os microrganismos, de modo a que o epitélio gengival se mantenha intacto e não ocorra disseminação pelas vias sanguíneas dos organismos periodontopatogénicos (Hajishengallis, 2014). Tal relação de simbiose ocorre devido à formação de uma barreira entre o periodonto e o biofilme constituído por placa bacteriana, permitindo a passagem de neutrófilos polimorfonucleares (PMNLs) em conjunto com outras células do sistema imunitário por junções celulares provenientes da especialização da membrana plasmática, denominadas desmossomas, e por junções comunicantes das células epiteliais juncionais (Darveau, 2010). Aquando do desequilíbrio deste mecanismo homeostático, dá-se o início da doença periodontal (Hajishengallis, 2015).

Para o início do desenvolvimento da doença periodontal, existe, por norma, uma alteração na microflora oral comensal marcada com uma diminuição de bactérias comensais, e/ou supressão da colonização de bactérias periodontopatogénicas que atinge os tecidos periodontais (Hajishengallis, 2015). Para além disso, num hospedeiro mais suscetível, esta infeção microbiana com bactérias periodontais anaeróbias Gram-negativas específicas denominadas de complexo vermelho, conduz a uma inflamação crónica (Socransky & Haffajee, 2005).

O complexo vermelho é formado pelas bactérias *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*. Estas mesmas bactérias encontram-se predominantemente em bolsas periodontais profundas, consideradas com profundidade de sondagem superior a 5 mm, em pacientes com doença periodontal (Mysak et al., 2014; Singhrao et al., 2015). As bactérias em questão possuem lipopolissacarídeos (LPS) que, em conjunto com outros fatores de virulência, vão induzir o macrófago hospedeiro e as restantes células inflamatórias para a produção de citocinas pró-inflamatórias tais como fator de necrose tumoral- α (tumor necrosis factor- α [TNF- α]), interleucinas (IL)-1 β , IL-6, IL-8 e prostaglandina E2 (PGE2) (Kwon et al., 2021). As citocinas pró-inflamatórias promovem a criação de metaloproteinases de matriz (MMPs) através de macrófagos, fibroblastos, células epiteliais juncionais e neutrófilos (Nędzi-Góra et al., 2017), destruindo as fibras de colagénio dos tecidos periodontais (Page et al., 1997).

As citocinas supramencionadas potenciam um aumento da expressão do ativador do recetor ligante do fator nuclear K (RANK-L) nos osteoblastos e células auxiliares Th. Desta forma, existe interação nos precursores de osteoclastos e consequente formação e maturação dos mesmos, levando à destruição do osso alveolar (Taubman et al., 2005) (Figura 2).

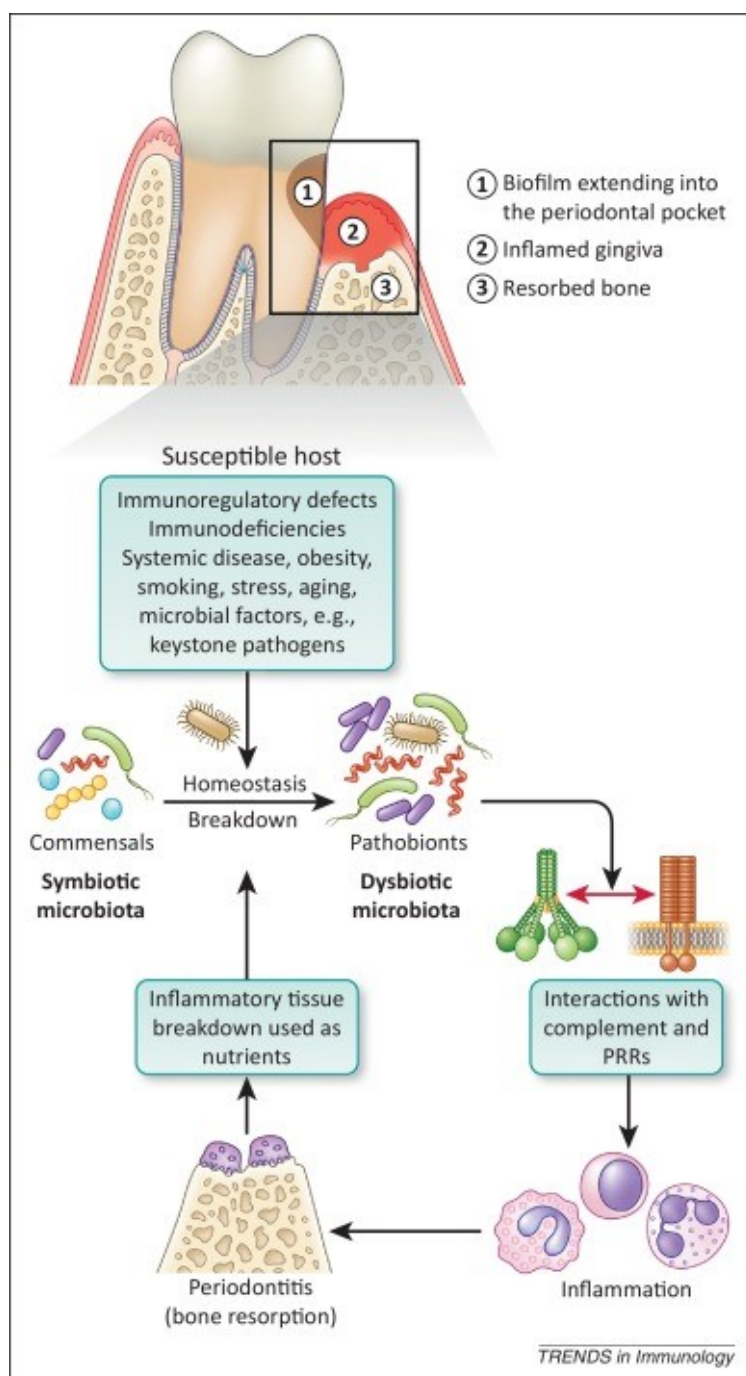


Figura 2 | Esquema representativo do mecanismo biológico da doença periodontal (Hajishengallis, 2014).

Aquando da conversão de um estado saúde periodontal para um estado de doença, dá-se uma mudança significativa de bactérias Gram-positivas para Gram-negativas (Marsh, 1994).

Apesar de a má higiene oral com consequente acumulação de biofilme ser fortemente associada à periodontite, não demonstra ser suficiente, por si só, para originar a mesma (Hajishengallis, 2015). Deste modo, fatores como pontos de contacto abertos (Koral et al., 1981), restaurações debordantes (Jansson et al., 1994), posição do dente em causa (Kassab & Cohen, 2003) e lesões de furca (Bower, 1979), propiciam a acumulação de placa bacteriana preponderante para o desenvolvimento da doença periodontal.

Relativamente a fatores ambientais e ao estilo de vida, é conhecida a sua relação com a periodontite, sendo que a mesma se encontra associada à idade (Ebersole et al., 2013), nível de escolaridade (Machado, Botelho, et al., 2020) e stress emocional (Botelho et al., 2018). No que concerne ao stress, fatores como maternidade ou paternidade são associados a grande stress, agudo e crónico (Leung et al., 2017), despoletando essa condição. Outros fatores preponderantes para a periodontite crónica incluem hábitos tabágicos (Machado et al., 2018), sendo que pacientes fumadores apresentam pior estado periodontal e maior perda dentária quando comparados com indivíduos não fumadores, o que se verifica em taxas mais elevadas de progressão da periodontite crónica (Kumar, 2020). Contudo, em pacientes fumadores, verifica-se por vezes inflamação gengival menos evidenciada do que em pacientes não fumadores, muito devido à vasoconstrição e aumento da queratinização dos tecidos gengivais (Kinane et al., 2006). Além disso, a inflamação local periodontal tem repercussões sistémicas, nomeadamente com a diabetes mellitus e obesidade (Winning & Linden, 2017), doenças cardiovasculares (Machado et al., 2020; Mendes et al., 2021), artrite reumatoide (Hussain et al., 2020), doenças renais (Schöffner et al., 2021) ou condições de fertilidade feminina (Machado, Lopes, et al., 2020).

O mecanismo biológico que suporta a interação entre a periodontite e doenças sistémicas prende-se pelo fato de, aquando da destruição do epitélio local mediada por microrganismos periodontopatogénicos, existir a libertação de mediadores inflamatórios locais para a circulação sanguínea (Paul et al., 2021). Paralelamente, a entrada de microorganismos periodontopatogénicos ocorre de forma direta ou indireta na corrente sanguínea (Lockhart et al., 2009), resultando em bacterémias (Schenkein et al., 2020) que ativam consequentemente os mecanismos inflamatórios sistémicos que exacerbam a inflamação sistémica relacionada com a periodontite (Hajishengallis & Chavakis, 2021).

A associação entre periodontite e condições sistêmicas tem vindo a ser estudada e correlacionada com um estado inflamatório de baixo grau, induzindo um aumento da proteína C reativa (Machado et al., 2021), bem como outros biomarcadores que podem aumentar a carga inflamatória em geral (Morita et al., 2016). Além do mais, verificaram-se predisposições genéticas na evolução da periodontite (Borrell & Papapanou, 2005), com valores de hereditariedade a rondar, aproximadamente, 50% (Michalowicz et al., 2000).

Devido à complexidade e patogénese da doença periodontal, estima-se que a periodontite esteja relacionada com alterações e variabilidades genéticas (Laine et al., 2012), contribuindo para a progressão da doença.

O fator etiológico major, isto é, a principal causa da doença periodontal é, efetivamente, a placa bacteriana. Outros fatores estão relacionados com a idade, sexo, predisposição genética, tabaco, doenças sistêmicas (nomeadamente a diabetes mellitus), obesidade e má nutrição, má higiene oral, medicação e stress, entre outros. Como tal, no tratamento de indivíduos com doença periodontal, é necessário atentar a todos estes fatores preponderantes, de modo a que seja possível efetuar um correto diagnóstico e consequente plano de tratamento, se necessário (Savage et al., 2009).

3. DIABETES MELLITUS

A diabetes mellitus tem vindo a emergir como uma epidemia global cujas complicações impactam significativamente na qualidade de vida, longevidade e custos referentes à saúde (Chapple et al., 2013).

Segundo a Associação Americana da Diabetes (*American Diabetes Association* [ADA]), a diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, ação da insulina ou ambos (American Diabetes Association, 2021). Atualmente, estima-se que 346 milhões de pessoas em todo o mundo sejam diabéticas e a OMS prevê um aumento para 439 milhões, traduzindo-se em 10% dos adultos, até 2030 (Chapple et al., 2013; World Health Organization, 2016).

As formas mais comuns de diabetes mellitus são diabetes mellitus tipo 1 e diabetes mellitus tipo 2. No primeiro tipo, a deficiência de insulina é consequência da destruição da célula β -pancreática, responsável por 5% a 10% da população diabética, sendo maioritariamente em indivíduos jovens. Contudo, na diabetes mellitus tipo 2, a resistência à insulina pode levar à hiperglicemia (Chapple et al., 2018).

As complicações da diabetes mellitus afetam quase todos os tecidos do organismo, sendo uma das principais causas de doenças cardiovasculares, morbidade e mortalidade, cegueira, insuficiência renal e amputações (Schmidt, 2018). As comorbidades que contribuem para a inflamação sistêmica aumentam o risco de desenvolver diabetes e impactam no controlo e desenvolvimento da mesma, afetando a morbidade e a mortalidade associadas à doença (Chapple et al., 2013).

A diabetes impulsiona a formação de produtos finais da glicólise (AGEs) que, direta e indiretamente, promovem a inflamação, onde se inclui a periodontite. Neste sentido, estudos experimentais executados em animais sugerem que a interação AGE - RAGE (recetor dos produtos finais da glicólise) conduz à resposta inflamatória aumentada e à destruição do tecido periodontal observada em pacientes diabéticos (Chapple et al., 2013).

4. DIABETES MELLITUS E DOENÇA PERIODONTAL

Considerando as evidências disponíveis mas muitas vezes contraditórias, os indivíduos com gengivite são frequentemente associados a indivíduos periodontalmente saudáveis como grupos de controlo (Chapple et al., 2013).

Num estudo em que indivíduos com gengivite eram uma categoria separada, não havia evidência da associação entre a gengivite e a alteração do índice de glicémia (Chapple et al., 2013).

Por outro lado, no que concerne à periodontite, embora a definição da mesma seja diferente entre os estudos, o dado comum e mais consistente é que a periodontite severa confere um risco significativo de complicações na diabetes mellitus (Chapple et al., 2013), nomeadamente a retinopatia (Zhang et al., 2010).

A diabetes mellitus tipo 2 é considerada um potencial fator de risco para a periodontite, aumentando o risco da mesma, especialmente quando mal controlada (Chapple et al., 2018). A literatura sugere que a periodontite severa também compromete o controlo glicémico e, no novo consenso da EFP/AAP 2017, foi reconhecido que a diabetes mellitus é um fator modificador para a progressão da periodontite através dos níveis de hemoglobina glicada (Botelho et al., 2019). A diabetes tipo 2 é precedida por inflamação sistêmica, levando à redução das células β -pancreáticas, apoptose e resistência à insulina (Chapple et al., 2013).

A inflamação sistémica resulta da entrada de agentes microbianos orais e outros fatores de virulência na circulação sistémica, evidenciados por níveis séricos elevados da PCR e outros reagentes de fase aguda e biomarcadores elevados de stress oxidativo (Chapple et al., 2013).

A HbA1c é frequentemente usada para a medição de glicémia e, deste modo, obter uma estimativa da concentração média de glicose no sangue (Liu et al., 2015). Estudos *in vivo* e *in vitro* sugerem que os níveis de HbA1c são influenciados pelo *turnover* de eritrócitos, pH e outros fatores além da concentração de glicose no sangue (Kamps et al., 2010; Hempe & Ory-Ascani, 2014).

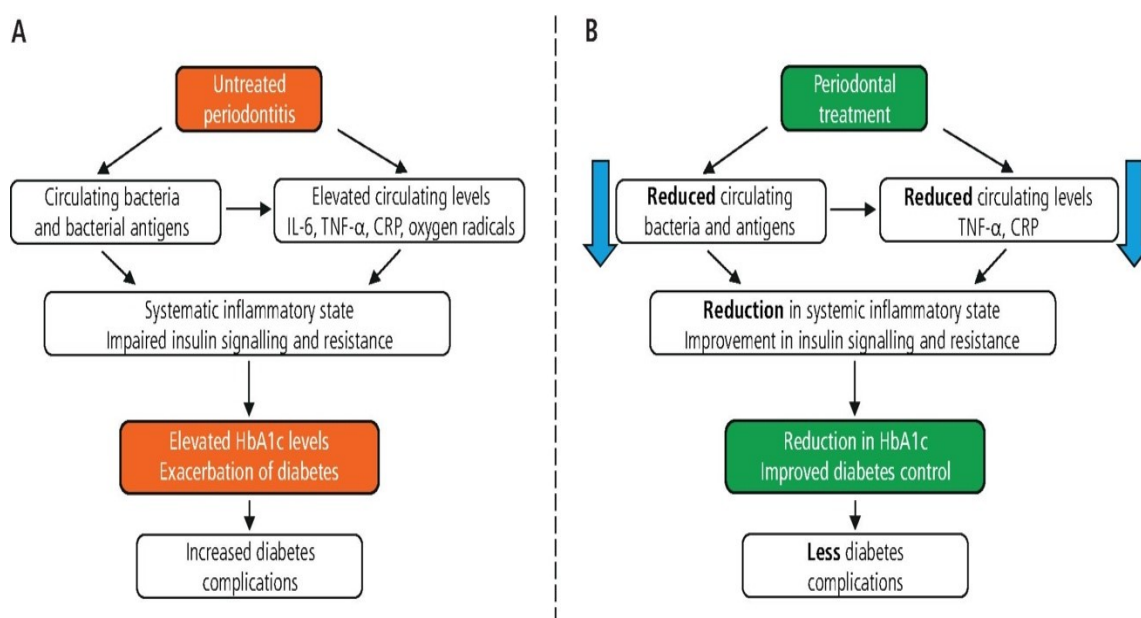


Figura 3 | Relação bidirecional entre diabetes mellitus e periodontite (Preshaw & Bissett, 2019).

Assim sendo, é biologicamente plausível que a inflamação crónica derivada da doença periodontal tenha impacto no controlo da diabetes (mensurado através dos níveis elevados de HbA1c) (Chapple et al., 2013) (Figura 3). Neste sentido, os indivíduos com valores de HbA1c iguais ou superiores a 6.0% possuem elevada predisposição a desenvolver diabetes num futuro próximo, com riscos de 5 anos variando de 25 a 50%, sendo que estes valores aumentam 20 vezes quando comparados com valores de HbA1c inferiores a 5% (Zhang et al., 2010).

Os valores de HbA1c entre 5.5% e 6.5% foram associados a um risco substancialmente aumentado para o desenvolvimento de diabetes, variando de 9 a 25% (Zhang et al., 2010). Alguns indivíduos possuem valores menores ou maiores de HbA1c relativamente ao esperado e em comparação com outros indivíduos (Chalew et al., 2013). Esta variação inter-individual de HbA1c devido a outros fatores inerentes à concentração de glicose no sangue dificulta o uso da HbA1c para o diagnóstico da diabetes (Hempe et al., 2002). Os glóbulos brancos totais e diferenciais em número elevado têm sido associados a um maior valor de HbA1c em populações diabéticas e não-diabéticas (Jiang et al., 2014).

O índice de HbA1c foi desenvolvido para quantificar a variação inter-individual na HbA1c devido a fatores que se estendem além da concentração de glicose no sangue (Soros et al., 2010; Kamps et al., 2010).

Este índice foi fortemente preditivo de doença microvascular em pacientes com diabetes tipo 1 (McCarter et al., 2004). Foi também relatado ser maior em crianças de raça negra quando comparadas às de raça caucasiana, com diabetes tipo 1 (Kamps et al., 2010).

A HbA1c reflete melhor exposição glicêmica a longo prazo comparativamente com os atuais testes de diagnóstico baseados em medições feitas em jejum e pós-carga glicêmica (Nathan et al., 2008). Além disso, não inclui nenhum requisito de jejum ou de espera de 2 horas do teste oral de tolerância à glicose. Tais vantagens promovem um maior número de identificação bem como um tratamento mais oportuno de indivíduos diabéticos (Zhang et al., 2010).

Ocasionalmente, a glicose plasmática em jejum ou aleatória e os testes de tolerância oral à glicose também têm sido utilizados. A resistência à insulina foi avaliada pelo modelo de avaliação da homeostase, em que o foco se concentrava na HbA1c como a medida de resultado do controlo da diabetes. Como tal, a periodontite severa afeta de forma negativa os níveis de glicose no sangue, expressos através dos valores de HbA1c em indivíduos diabéticos e não diabéticos (Chapple et al., 2013).

Tanto a diabetes como a periodontite são doenças crónicas complexas com uma relação bidirecional estabelecida (Chapple et al., 2013). A periodontite severa afeta adversamente o controlo glicémico em indivíduos diabéticos e não-diabéticos (Chapple et al., 2013), estando associada ao aumento da HbA1c em indivíduos com e sem diabetes mellitus tipo 2.

Nos indivíduos diabéticos, verifica-se uma relação direta e dose-dependente entre a gravidade da periodontite e as complicações da diabetes, havendo risco aumentado da mesma em pacientes com periodontite severa (Chapple et al., 2013).

Relativamente a indivíduos não diabéticos, a progressão da periodontite ao longo de 5 a 10 anos foi associada ao aumento de HbA1c e diminuição da tolerância à glicose.

Em relação aos indivíduos com periodontite leve que demonstram progressão da doença periodontal, verificou-se um maior aumento de HbA1c do que aqueles sem periodontite, durante um período de 5 anos (0.143% *versus* 0.005%, respetivamente) (Chapple et al., 2013).

Verifica-se então uma relação direta entre a gravidade da periodontite e as complicações da diabetes mellitus tipo 2.

A periodontite moderada a severa está associada ao aumento do risco de macroalbuminúria, doença renal terminal, calcificação de placas ateroscleróticas, espessura da camada íntima-medial da carótida e mortalidade cardiorrenal. Existem evidências limitadas para uma associação entre doença periodontal e complicações da diabetes em adultos diabéticos insulino-dependentes, de longa duração (Chapple et al., 2013).

Evidências derivadas de estudos experimentais mostram que um tratamento periodontal eficaz resulta numa redução de 0.36% no valor de HbA1c em 3 meses (Engebretson & Kocher, 2013). Essa redução de HbA1c é interpretada como resultado de um tratamento bem-sucedido da diabetes mellitus. Os níveis de redução de HbA1c obtidos a curto prazo após intervenções periodontais são equivalentes aos alcançados em regime farmacológico. Se tais reduções, após a terapia periodontal, puderem ser mantidas a longo prazo, podem então contribuir para a redução da morbilidade e mortalidade associadas à diabetes (Chapple et al., 2013).

A antibioterapia adjuvante disponível atualmente não parece conferir benefícios adicionais. Posto isto, não existem evidências suficientes para sugerir um regime específico de tratamento periodontal, concluindo que indivíduos com diabetes tipo 2 beneficiam do desbridamento mecânico profissional associado a cuidados domiciliários eficazes (Chapple et al., 2013). Assim sendo, a terapia periodontal em indivíduos com diabetes tipo 2 é então segura e eficaz para melhorar os resultados clínicos periodontais (Chapple et al., 2013).

De acordo com a literatura atualmente disponível, não surgem evidências convincentes de que a diabetes mellitus tenha algum impacto significativo na microbiota oral. No entanto, a grande limitação no conhecimento atual prende-se com o facto de os estudos existentes não examinarem todo o microbioma periodontal (Chapple et al., 2013).

Estudos clínicos e experimentais apoiam o desempenho de citocinas específicas na relação entre diabetes e periodontite. Em pacientes com periodontite, a diabetes está associada a níveis elevados de várias citocinas e outros mediadores na saliva e fluido crevicular gengival. Há evidências de que a periodontite em indivíduos não diabéticos aumenta os níveis sistémicos de mediadores inflamatórios (Chapple et al., 2013).

A hiperglicemia aumenta o stress oxidativo nos tecidos periodontais e a periodontite promove medidas de stress oxidativo sistémico. A utilização de micronutrientes antioxidantes reduz a inflamação periodontal e consequente perda óssea (Chapple et al., 2013). Yasunari et al (Yasunari et al., 2002) relataram que o stress oxidativo em PMNLs e células mononucleares foram associados a elevados níveis de HbA1c, independentemente do indivíduo ser ou não ser diabético.

Devido à escassez de literatura no contexto português na associação entre a diabetes mellitus e o estado periodontal, o objetivo da presente tese é avaliar a associação entre a diabetes mellitus e o estado periodontal usando como base o estudo epidemiológico de larga escala. O objetivo secundário é aplicar modelos de relação bidirecional entre a diabetes mellitus e o estado periodontal previamente publicados na população do SopHiAS, de forma a confirmar se se adequam como modelos preditivos de doença periodontal ou de agravamento de diabetes mellitus com base nos níveis de HbA1c.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

1. Desenho do Estudo

O SoPHiAS foi um estudo transversal representativo dos municípios de Almada-Seixal, em Portugal, que incluiu 1.064 participantes selecionados aleatoriamente, com idades compreendidas entre os 18 e 95 anos.

Os pacientes foram incluídos em 22 centros de saúde na região do Agrupamento de Centros de Saúde (ACES) Almada-Seixal. Os participantes elegíveis foram aleatoriamente convidados, proporcionalmente à população de cada centro de saúde e estratificados por idade, conforme detalhado em Botelho et al., (2019).

Dos 1064 participantes, foram incluídos no presente estudo todos os participantes que reportaram a HbA1c na sua história clínica. Considerando o risco de diabetes gestacional, 7 grávidas foram excluídas, resultando numa amostra de 200 participantes.

Este estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (Portugal) (número de aprovação: Processo 3525/CES/2018 e 8696/CES/2018). O consentimento informado foi obtido por todos os participantes previamente à sua inclusão no estudo.

A presente investigação seguiu as diretrizes do *STrengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

2. Exame periodontal e definição do caso

A avaliação periodontal foi realizada em todos os dentes presentes na cavidade oral. Todos os dentes totalmente erupcionados, exceto terceiros molares, implantes e raízes retidas, foram examinados através de um espelho dentário e uma sonda periodontal manual da Carolina do Norte (Hu-Friedy; Chicado, Illinois, EUA). Foi registado o número de dentes perdidos. O índice de placa, recessão gengival, profundidade de sondagem e hemorragia à sondagem foram registados em seis localizações por dente (mesio-vestibular, centro-vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual, centro-lingual e disto-lingual). A profundidade de sondagem foi medida como sendo a distância da margem gengival livre ao fundo do/a sulco/bolsa e a recessão gengival como a distância da junção amelocimentária à margem gengival livre.

A perda média de inserção clínica foi calculada pela soma algébrica das medições da recessão gengival e da profundidade de sondagem para cada localização. O envolvimento de furca foi avaliado utilizando uma sonda 2N (Hu-Friedy; Chicado, Illinois, EUA) em molares e primeiros pré-molares superiores, se aplicável, e a mobilidade dentária foi avaliada de seguida.

A gengivite e a periodontite foram definidas de acordo com a EFP/AAP 2018 (Tonetti et al., 2018; Trombelli et al., 2018). No que concerne à gengivite, esta foi definida se a hemorragia à sondagem fosse igual ou superior a 10% (Trombelli et al., 2018). A definição de caso de periodontite empregue foi se a perda de inserção clínica interproximal detetável fosse igual ou superior a 2 dentes não adjacentes, ou perda de inserção clínica vestibular ou lingual igual ou superior a 3 mm com profundidade de sondagem superior a 3 mm e 2 ou mais dentes. O estadio da periodontite foi definido de acordo com a gravidade e extensão (Tonetti et al., 2018). Quanto à gravidade, a perda de inserção clínica interproximal no local da maior perda de 1 a 2 mm, 3 a 4 mm e igual ou superior a 5 mm foi considerado leve (estadio 1), moderado (estadio 2) e severa (estadio 3 e estadio 4), respetivamente (Tonetti et al., 2018).

3. Avaliação da diabetes mellitus

O diagnóstico de diabetes mellitus foi confirmado através de informações clínicas nas unidades de saúde familiar.

Nos pacientes diabéticos e segundo o consenso da ADA de 2021, os participantes foram classificados como diabéticos não controlados se o nível de HbA1c fosse igual ou superior a 6.5% (American Diabetes Association, 2021).

4. Variáveis sociodemográficas

Foram recolhidos dados sociodemográficos que compreenderam sexo, idade, nível de escolaridade, estado civil, hábitos tabágicos e hábitos de higiene oral, nomeadamente escovagem dentária diária e limpeza interproximal.

O nível de escolaridade foi categorizado em sem habilitações, ensino básico, ensino secundário e ensino superior.

O estado civil foi categorizado em solteiro, casado ou em união de facto, divorciado e viúvo.

Os hábitos tabágicos foram categorizados em não fumador, ex-fumador e fumador ativo.

Relativamente aos hábitos de higiene oral, a escovagem dentária foi categorizada em escovagem uma vez por dia e escovagem duas ou mais vezes por dia.

A limpeza interproximal foi categorizada em faz limpeza interproximal, faz limpeza interproximal ocasionalmente e faz todos os dias limpeza interproximal, pelo menos uma vez por dia.

Foi ainda recolhida informação sobre a altura e o peso de cada participante e calculado o índice de massa corporal (IMC).

5. Pesquisa bibliográfica de modelos preditivos

A pesquisa bibliográfica de modelos preditivos foi realizada na base de dados PubMed até Maio de 2022, sem restrição de língua ou de ano. Nesta pesquisa foram incluídos estudos epidemiológicos com doentes diabéticos que explorassem, através de análise de regressão, o risco de periodontite. Os artigos que discriminassem o risco de cada variável para o modelo foram incluídos.

Esta pesquisa permitiu identificar dois estudos cujo critérios de inclusão foram preenchidos: (Garcia et al., 2015) e (Nitta et al., 2017).

6. Análise estatística

Foi aplicada uma análise descritiva e inferencial aos dados do SoPHiAS de todos os participantes diabéticos com informação clínica de HbA1c, excluindo participantes grávidas. Pela utilização do teste qui-quadrado foi possível avaliar a diferença estatística de dados categóricos do estado periodontal com as variáveis sociodemográficas.

Os dados periodontais foram comparados entre pacientes sem diabetes mellitus, com diabetes mellitus controlada e com diabetes mellitus não controlada, através do teste do qui-quadrado em variáveis categóricas e *Mann-Whitney* para variáveis contínuas. O *odds ratio* de periodontite nestes grupos foi calculado através de regressão logística para a análise univariável e multivariável. Considerou-se um nível de significância de 5% nas análises.

A homogeneidade das variáveis de estudo foi estudada através do teste de *Levene*. No caso de o valor de *P* ser superior a 0.05, as variáveis não foram significativamente diferentes, ou seja, existe uma homogeneidade da variância e uma distribuição normal. Nas variáveis que apresentavam uma distribuição normal, foi utilizado o teste T para determinar se existe diferença significativa entre a média de dois grupos.

Para cada um dos 6 modelos propostos (5 de Garcia et al., 2015 e 1 de Nitta et al., 2017), procedemos à criação de curvas *Area Under the Curve / Receiver Operating Characteristic* (AUC/ROC) para duas classificações periodontais: *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) / *American Academy of Periodontology* (AAP) 2012 (Eke et al., 2012) e EFP/AAP 2018 (Tonetti et al., 2018).

Definimos, a priori, que uma performance acima de 0.70 seria considerada aceitável (Hosmer & Lemeshow, 2000).

III. RESULTADOS

1. Amostra de Estudo

A Tabela 1 apresenta as características dos 200 indivíduos diabéticos participantes no estudo, de acordo com o seu diagnóstico periodontal. Os participantes possuem uma média de idades de 69.6 anos (± 9.8), sendo que 56.5% são homens. Conferiu-se que 53.5% dos participantes do estudo relataram ter ensino básico e 33.5% ensino secundário. Verificou-se um aumento da prevalência de periodontite moderada com a idade (11.1%). Além disso, 33% dos participantes são ex-fumadores, sendo de 5.5% a percentagem de fumadores atuais e 60.5% afirmam escovar os dentes 2 ou mais vezes por dia. Dos 74 participantes com periodontite severa, 3.2% nunca realizaram limpeza interproximal (Tabela 1).

2. Prevalência e severidade da doença periodontal

Através da análise da Tabela 1 verifica-se que, de toda a população diabética participante neste estudo, 51 (25.5%) indivíduos diabéticos apresentam saúde periodontal e dos restantes, 30 (15.0%) possuem periodontite leve, 45 (22.5%) possuem periodontite moderada e 74 (37.0%) manifestam periodontite severa (Tabela 1).

3. Fatores de risco para a periodontite

Pela análise do IMC, obtido pelo cálculo entre a altura e peso do indivíduo, é notório um aumento da prevalência de periodontite, que varia de 3.7% (periodontite leve) para 5.0% (periodontite severa), evidenciando a influência do mesmo em indivíduos diabéticos, apesar desta diferença não ser significativa (Tabela 1).

4. Doença Periodontal e níveis de HbA1c

Os valores de HbA1c encontram-se em associação com o estado periodontal. Neste sentido, os participantes com saúde periodontal têm, em média, 6.8% (± 1.0) de HbA1c, ao contrário dos doentes com periodontite severa que apresentam valores médios 7.5% ($\pm 1.2\%$) (Tabela 1)

Tabela 1 | Caraterísticas sociodemográficas dos participantes.

Variáveis	Saúde Periodontal (n=51)	Periodontite Leve (n=30)	Periodontite Moderada (n=45)	Periodontite Severa (n=74)	Valor P	Total (n=200)
Género						
Masculino	23 (11.5)	18 (9.0)	26 (13.0)	46 (23.0)	0.279	113 (56.5)
Feminino	28 (14.0)	12 (6.0)	19 (9.5)	28 (14.0)		87 (43.5)
Idade (em Anos)	67.8 (10.2)	67.8 (10.9)	70.3 (11.1)	71.1 (8.0)	0.272	69.6 (9.8)
Habilitações						
Sem habilitações	5 (2.5)	4 (2.0)	2 (1.0)	7 (3.5)	0.869	18 (9.0)
Básico	25 (12.5)	13 (6.5)	28 (14.0)	41 (20.5)		107 (53.5)
Secundário	19 (9.5)	11 (5.5)	14 (7.0)	23 (11.5)		67 (33.5)
Superior	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)		8 (4.0)
Estado Civil						
Solteiro	5 (2.5)	4 (2.0)	5 (2.5)	3 (1.5)	0.682	17 (8.5)
Casado/União de facto	37 (18.5)	20 (10.0)	31 (15.5)	55 (27.5)		143 (71.5)
Divorciado	2 (1.0)	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (3.5)		16 (8.0)
Viúvo	7 (3.5)	2 (1.0)	6 (3.0)	9 (4.5)		24 (12.0)
Hábitos Tabágicos						
Não fumador	41 (20.5)	16 (8.0)	28 (14.0)	38 (19.0)	0.034	123 (61.5)
Ex-fumador	10 (5.0)	11 (5.5)	15 (7.5)	30 (15.0)		66 (33.0)
Fumador ativo	0 (0.0)	3 (1.5)	2 (1.0)	6 (3.0)		11 (5.5)
Escovagem Diária						
0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	7 (3.5)	0.318	13 (6.5)

1	14 (7.0)	13 (6.5)	11 (5.5)	28 (14.0)		66 (33.0)
2 ou mais	35 (17.5)	16 (8.0)	31 (15.5)	39 (19.5)		121 (60.5)
Limpeza Interproximal						
Não	42 (21.0)	25 (12.5)	39 (19.5)	64 (3.2)		170 (85.0)
Ocasionalmente	4 (2.0)	2 (1.0)	3 (1.5)	7 (3.5)	0.887	16 (8.0)
Sim	5 (2.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	3 (1.5)		14 (0.7)
HbA1c	6.8 (1.0)	7.1 (1.0)	6.9 (0.9)	7.5 (1.2)	0.018	7.1 (1.1)
IMC	28.9 (5.3)	28.4 (3.7)	29.1 (4.6)	28.6 (5.0)	0.867	28.7 (4.6)

Variáveis categóricas expressas como n (%); Variáveis contínuas expressas em média ($\pm$ desvio padrão), dentro de cada categoria de condição periodontal.

Teste qui-quadrado para variáveis categóricas e Teste Mann-Whitney, para variáveis contínuas, com diferenças significativas identificadas a negrito ($P < 0.05$)

Abreviaturas: IMC – índice de massa corporal; HbA1c – Hemoglobina glicada.

Previamente ao teste de diferença de médias de dois grupos, todas as variáveis foram avaliadas quanto à sua distribuição e todas apresentaram distribuição normal.

Ao analisar os parâmetros clínicos periodontais de acordo com o nível de controle de HbA1c e segundo a ADA, verificamos que os participantes com níveis iguais ou superior a 6.5% de HbA1c apresentam maior perda de inserção clínica (3.3 ± 1.7 mm vs. 2.8 ± 1.2 mm) e maiores níveis de profundidade de sondagem (2.2 ± 0.9 mm vs. 1.9 ± 0.7 mm) em comparação com os participantes com níveis de HbA1c controlados (Tabela 2).

Tabela 2 | Parâmetros clínicos periodontais de acordo com hemoglobina glicada de pacientes com glicemia controlada e não controlada.

	HbA1c < 6.5% (n = 64)	HbA1c $\geq$ 6.5% (n = 136)	Valor P	Crude OR (SE)
PISA (Média [DP])	940.1 (2002.4)	1238.1 (2924.2)	0.401	1.0 (1.0)
PESA (Média [DP])	634.1 (387.3)	716.4 (502.4)	0.206	1.0 (1.0)
Perda de Inserção Clínica (mm) (Média [DP])	2.8 (1.2)	3.3 (1.7)	0.022	1.3 (1.1)

Hemorragia à Sondagem (Média [DP])	15.4 (22.4)	17.0 (23.3)	0.646	1.0 (1.3)
Profundidade de sondagem (mm) (Média [DP])	1.9 (0.7)	2.2 (0.9)	0.027	1.5 (1.2)
Número de dentes perdidos (Média [DP])	11.0 (7.1)	11.5 (6.9)	0.651	1.0 (1.3)

Diferenças significativas identificadas a negrito ($P < 0.05$).

Abreviaturas: PISA – *Periodontal Inflamed Surface Area*; PESA – *Periodontal Epithelial Surface Area*; DP – Desvio Padrão; OR – *Odds Ratio*

5. Associação entre periodontite e diabetes mellitus

No modelo não ajustado (Modelo 1), a associação entre a periodontite e os níveis controlados ou não controlados de HbA1c não foi estatisticamente significativa (OR = 1.5, SE = 1.4). Quando ajustado às variáveis idade, sexo, educação, estado civil, estado de empregabilidade, hábitos tabágicos, índice de massa muscular, escovagem dentária, pressão sistólica e pressão diastólica, o modelo continua a não ser significativo (OR = 1.9, SE = 1.5) (Tabela 3).

Tabela 3 | Modelos logísticos ajustados para o risco de ter periodontite segundo o controlo de diabetes mellitus.

	Periodontite Odds Ratio (SE)
Modelo 1	1.5 (1.4)
Modelo 2	1.9 (1.5)
Modelo 3	1.7 (1.4)

Modelo 1 – Não ajustado; Modelo 2 – Ajustado para a idade, sexo, educação, estado civil, estado de empregabilidade, hábitos tabágicos, índice de massa muscular, escovagem dentária, pressão sistólica, pressão diastólica; Modelo 3 – estado de empregabilidade, hábitos tabágicos.

Abreviaturas: SE – *Standard Error*.

6. Análise do risco de periodontite

No seguimento da avaliação da performance de análise do risco para ter periodontite de acordo com os níveis de HbA1c, nenhum modelo demonstrou ter uma performance considerada adequada, isto é, todos os modelos apresentaram resultados de $AUC < 0.7$ (Figura 4 e Figura 5).

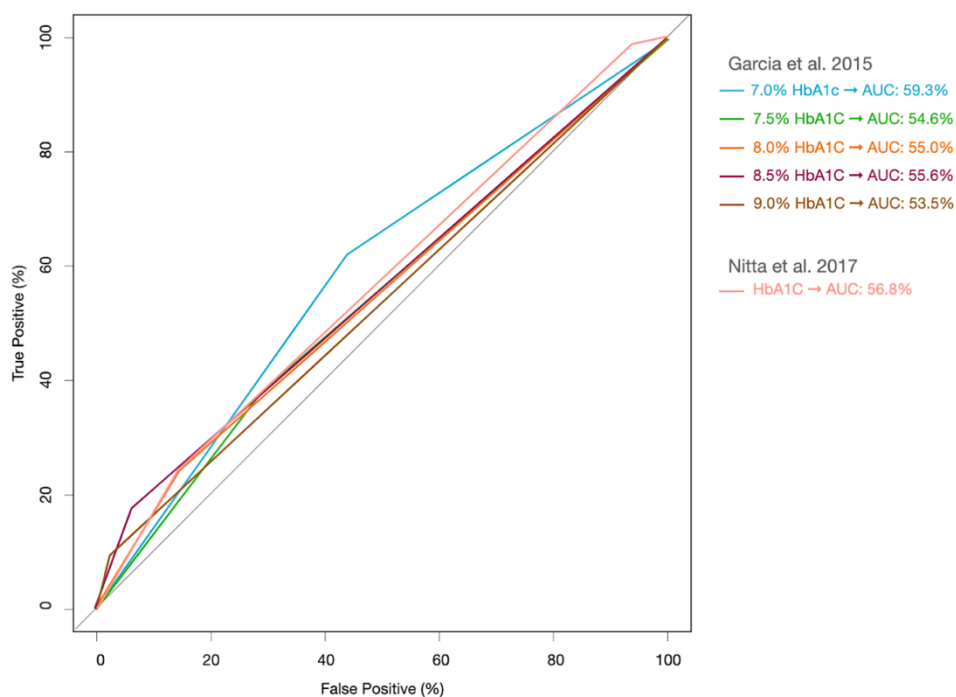


Figura 4 | Análise ROC/AUC de níveis de HbA1c para discriminação de participantes com doença periodontal de participantes com saúde periodontal.

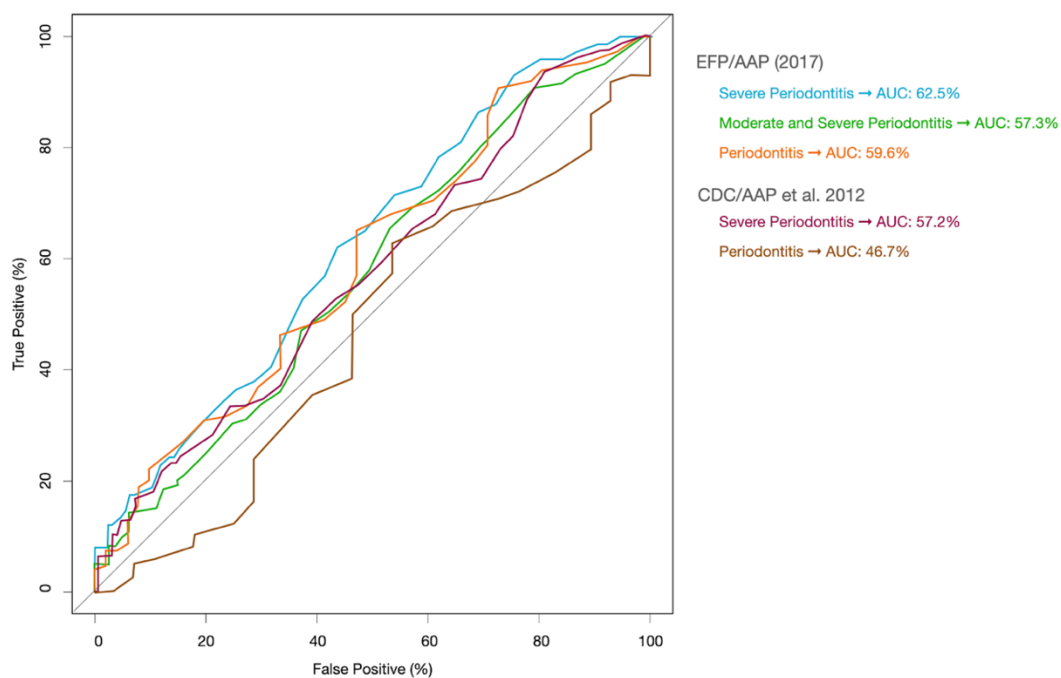


Figura 5 | Análise ROC/AUC de diagnóstico periodontal para discriminação de participantes com controlo glicémico de acordo com HbA1c.

IV. DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que fatores como a idade, IMC, hábitos de higiene oral, hábitos tabágicos e valores de Hb1Ac estão associados ao estado periodontal. Contudo, apesar da sua associação, os mesmos não relevam ser significativos, particularmente no que concerne ao controlo glicémico de indivíduos diabéticos de acordo com a HbA1c. Por outro lado, os modelos publicados entre a associação da periodontite e o controlo glicémico não demonstraram uma performance considerada adequada e, por esse motivo, não são bons modelos preditivos para o diagnóstico de doença periodontal na população diabética da região sul da Área Metropolitana de Lisboa.

Analizando estudos previamente realizados, nomeadamente no novo consenso da EFP/AAP 2017, em que foi reconhecido que a diabetes mellitus é um fator modificador para a progressão da periodontite através dos níveis de Hb1Ac (Botelho et al., 2019), conclui-se, pela observação do modelo não ajustado (Modelo 1) que a associação entre a periodontite e os níveis controlados ou não controlados de HbA1c não foi estatisticamente significativa. Outro dado que evidencia as diferenças entre os estudos prende-se com o facto de os participantes com saúde periodontal, no presente estudo, apresentarem, em média, 6.8% de HbA1c, contrariamente aos doentes com periodontite severa que apresentam valores médios 7.5%. Assim sendo, os resultados obtidos revelam ser contraditórios com o estudo de Zhang et al., que refere que os valores de HbA1c entre 5.5% e 6.5% foram associados a um risco substancialmente aumentado para o desenvolvimento de diabetes (Zhang et al., 2010).

Deste modo, é imperativo o cálculo efetivo para a população portuguesa, com um modelo próprio e incorporando outras variáveis, para melhores e mais específicos progressos científicos.

É certo que a HbA1c não é um fator preditivo para a extensão da doença periodontal bem como para o seu diagnóstico, visto que, o modelo preditivo demonstrou que um indivíduo diabético com níveis de HbA1c elevados não apresenta maior risco de diagnóstico de periodontite. Como tal, é necessária a realização de mais estudos, com diferentes marcadores biológicos, para determinar a independência do valor da HbA1c na periodontite.

Sabe-se que a inflamação local periodontal tem repercussões sistémicas com a diabetes mellitus, resultado da entrada de agentes microbianos orais e outros fatores de virulência na circulação sistémica, evidenciados por níveis séricos elevados da PCR e outros reagentes de fase aguda e biomarcadores elevados de stress oxidativo (Chapple et al., 2013). A entrada de microorganismos periodontopatogénicos resulta em bacterémias (Schenkein et al., 2020) que ativam consequentemente os mecanismos inflamatórios sistémicos, exacerbando a inflamação sistémica relacionada com a periodontite (Hajishengallis & Chavakis, 2021).

É biologicamente plausível que a inflamação crónica descrita anteriormente, derivada da doença periodontal, tenha impacto no controlo da diabetes (mensurado através dos níveis elevados de HbA1c) (Chapple et al., 2013). Neste sentido, os indivíduos com valores de HbA1c iguais ou superiores a 6.0% possuem elevada predisposição a desenvolver diabetes num futuro próximo, com riscos de 5 anos variando de 25 a 50%, sendo que estes valores aumentam 20 vezes quando comparados com valores de HbA1c inferiores a 5% (Zhang et al., 2010).

Por ser um estudo adaptado de uma população para outra, não possuindo um modelo específico, estão presentes algumas limitações que se justificam mencionar ao analisar esta investigação. Primeiramente, o facto de não existir um grupo de controlo de pacientes saudáveis impossibilita a distinção de indivíduos diabéticos de não diabéticos ou de ter ou não ter presente a HbA1c. Outra limitação a referir relaciona-se com a área abrangida pelo estudo, tratando-se de um estudo regional ao invés de nacional. O estudo efetuado, sendo transversal, não permite uma continuidade temporal, como seria de esperar num estudo longitudinal, de carácter contínuo, sendo essa também outra limitação a referir. Por fim e não menos importante, não foi possível distinguir pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2, nem foi avaliada a HbA1c ao longo de todo o estudo, permanecendo incerto se se tratou de uma situação ou casos pontuais ou se, tal como a periodontite, tem carácter crónico.

Por outro lado, é de salientar as forças desta investigação, sendo que a principal se deve ao facto de ser um estudo epidemiológico em que foi utilizada a última definição de periodontite. Outro ponto forte desta investigação é que havia sido considerado uma limitação de estudos realizados em anos anteriores, nomeadamente em 2015, foi a realização de uma avaliação periodontal detalhada *full-mouth*. Nesta avaliação, analisou-

se todos os dentes presentes na cavidade oral, registrando-se o número de dentes perdidos bem como o índice de placa, a recessão gengival, as profundidades de sondagem e respetiva hemorragia à sondagem, parâmetros estes que foram considerados em seis localizações por dente (mesio-vestibular, centro-vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual, centro-lingual e disto-lingual), evidenciando o rigor da avaliação executada.

V. CONCLUSÃO

Tendo em conta as limitações deste estudo, os resultados obtidos tiveram uma baixa performance no risco do diagnóstico de periodontite. Concluiu-se também que indivíduos diabéticos, com valores de hemoglobina glicada descontrolados, têm maior perda de inserção clínica e maiores profundidades de sondagem. Assim sendo, é possível afirmar que a HbA1c não é um fator preditivo para a extensão da doença periodontal nem para o seu diagnóstico, na população portuguesa.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aimetti, M., Perotto, S., Castiglione, A., Mariani, G. M., Ferrarotti, F., & Romano, F. (2015). Prevalence of periodontitis in an adult population from an urban area in North Italy: Findings from a cross-sectional population-based epidemiological survey. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(7), 622–631. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12420>

American Diabetes Association. (2021). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care*, 44(Supplement 1), S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>

Armitage, G. C. (2004). The complete periodontal examination. *Periodontology* 2000, 34(1), 22–33. <https://doi.org/10.1046/j.0906-6713.2002.003422.x>

Berglundh, T., Giannobile, W. V., Lang, N. P., & Sanz, M. (Eds.). (2022). *Lindhe's clinical periodontology and implant dentistry* (Seventh edition). John Wiley & Sons, Inc.

Borrell, L. N., & Papapanou, P. N. (2005). Analytical epidemiology of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(s6), 132–158. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00799.x>

Botelho, J., Machado, V., Mascarenhas, P., Rua, J., Alves, R., Cavacas, M. A., Delgado, A., & João Mendes, J. (2018). Stress, salivary cortisol and periodontitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Archives of Oral Biology*, 96, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.08.016>

Botelho, J., Machado, V., Proença, L., Alves, R., Cavacas, M. A., Amaro, L., & Mendes, J. J. (2019). Study of Periodontal Health in Almada-Seixal (SoPHiAS): A cross-sectional study in the Lisbon Metropolitan Area. *Scientific Reports*, 9(1), 15538. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52116-6>

Bower, R. C. (1979). Furcation Morphology Relative to Periodontal Treatment: Furcation Root Surface Anatomy. *Journal of Periodontology*, 50(7), 366–374. <https://doi.org/10.1902/jop.1979.50.7.366>

Chalew, S. A., McCarter, R. J., & Hempe, J. M. (2013). Biological Variation and Hemoglobin A1c: Relevance to Diabetes Management and Complications: HbA1c, biological variation and complications. *Pediatric Diabetes*, 14(6), 391–398. <https://doi.org/10.1111/pedi.1205>

Chapple, I. L. C., Genco, R., & on behalf of working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. (2013). Diabetes and periodontal diseases: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*, 84(4-s), S106–S112. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340011>

Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., ... Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S68–S77. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12940>

Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: A polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, 8(7), 481–490. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2337>

Ebersole, J. L., Dawson, D. R., Morford, L. A., Peyyala, R., Miller, C. S., & González, O. A. (2013). Periodontal disease immunology: ‘Double indemnity’ in protecting the host: *Immunobiology of periodontal disease. Periodontology 2000*, 62(1), 163–202. <https://doi.org/10.1111/prd.12005>

Eke, P. I., Page, R. C., Wei, L., Thornton-Evans, G., & Genco, R. J. (2012). Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 83(12), 1449–1454. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110664>

Eke, P. I., Thornton-Evans, G. O., Wei, L., Borgnakke, W. S., Dye, B. A., & Genco, R. J. (2018). Periodontitis in US Adults. *The Journal of the American Dental Association*, 149(7), 576–588.e6. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.04.023>

Engebretson, S., & Kocher, T. (2013). Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 84(4-s), S153–S163. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340017>

Garcia, D., Tarima, S., & Okunseri, C. (2015). Periodontitis and Glycemic Control in Diabetes: NHANES 2009 to 2012. *Journal of Periodontology*, 86(4), 499–506. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140364>

Gasner, N. S., & Schure, R. S. (2021). Periodontal Disease. Em *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/>

Hajishengallis, G. (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: Keystones, pathobionts, and host response. *Trends in Immunology*, 35(1), 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.09.001>

Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(1), 30–44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>

Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology*, 21(7), 426–440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>

Hempe, J. M., Gomez, R., McCarter, R. J., & Chalew, S. A. (2002). High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 16(5), 313–320. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(01\)00227-6](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(01)00227-6)

Hempe, J. M., & Ory-Ascani, J. (2014). Simultaneous analysis of reduced glutathione and glutathione disulfide by capillary zone electrophoresis: CE and CEC. *ELECTROPHORESIS*, 35(7), 967–971. <https://doi.org/10.1002/elps.201300450>

Holde, G. E., Oscarson, N., Trovik, T. A., Tillberg, A., & Jönsson, B. (2017). Periodontitis Prevalence and Severity in Adults: A Cross-Sectional Study in Norwegian Circumpolar Communities. *Journal of Periodontology*, 88(10), 1012–1022. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170164>

Hosmer, D. W., & Lemeshow, S. (2000). *Applied Logistic Regression: Hosmer/Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/0471722146>

Hussain, S. B., Botelho, J., Machado, V., Zehra, S. A., Mendes, J. J., Ciurtin, C., Orlandi, M., & D’Aiuto, F. (2020). Is there a bidirectional association between rheumatoid arthritis and periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(3), 414–422. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.01.009>

Jansson, L., Ehnevid, H., Lindskog, S., & Blomlof, L. (1994). Proximal restorations and periodontal status. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(9), 577–582. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1994.tb00746.x>

Jiang, H., Yan, W.-H., Li, C.-J., Wang, A.-P., Dou, J.-T., & Mu, Y.-M. (2014). Elevated White Blood Cell Count Is Associated with Higher Risk of Glucose Metabolism Disorders in Middle-Aged and Elderly Chinese People. *International Journal of*

Environmental Research and Public Health, 11(5), 5497–5509.
<https://doi.org/10.3390/ijerph110505497>

Kamps, J. L., Hempe, J. M., & Chalew, S. A. (2010). Racial Disparity in A1C Independent of Mean Blood Glucose in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 33(5), 1025–1027. <https://doi.org/10.2337/dc09-1440>

Kassab, M. M., & Cohen, R. E. (2003). The etiology and prevalence of gingival recession. *The Journal of the American Dental Association*, 134(2), 220–225. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0137>

Kinane, D. F., Peterson, M., & Stathopoulou, P. G. (2006). Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 40(1), 107–119. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00136.x>

Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17038. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>

König, J., Holtfreter, B., & Kocher, T. (2010). Periodontal health in Europe: Future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services - position paper 1. *European Journal of Dental Education*, 14, 4–24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0579.2010.00620.x>

Koral, S. M., Howell, T. H., & Jeffcoat, M. K. (1981). Alveolar Bone Loss Due to Open Interproximal Contacts in Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, 52(8), 447–450. <https://doi.org/10.1902/jop.1981.52.8.447>

Kumar, P. S. (2012). Smoking and the subgingival ecosystem: A pathogen-enriched community. *Future Microbiology*, 7(8), 917–919. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.71>

Kumar, P. S. (2020). Interventions to prevent periodontal disease in tobacco-, alcohol-, and drug-dependent individuals. *Periodontology 2000*, 84(1), 84–101. <https://doi.org/10.1111/prd.12333>

Kwon, T., Lamster, I. B., & Levin, L. (2021). Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*, 71(6), 462–476. <https://doi.org/10.1111/idj.12630>

Laine, M. L., Crielaard, W., & Loos, B. G. (2012). Genetic susceptibility to periodontitis: Polymorphisms in periodontitis. *Periodontology 2000*, 58(1), 37–68. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00415.x>

Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of Clinical*

Periodontology, 45, S9–S16. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12936>

Leung, B. M. Y., Letourneau, N. L., Giesbrecht, G. F., Ntanda, H., & Hart, M. (2017). Predictors of Postpartum Depression in Partnered Mothers and Fathers from a Longitudinal Cohort. *Community Mental Health Journal*, 53(4), 420–431. <https://doi.org/10.1007/s10597-016-0060-0>

Liu, S., Hempe, J. M., McCarter, R. J., Li, S., & Fonseca, V. A. (2015). Association between Inflammation and Biological Variation in Hemoglobin A1c in U.S. Nondiabetic Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(6), 2364–2371. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4454>

Lockhart, P. B., Brennan, M. T., Thornhill, M., Michalowicz, B. S., Noll, J., Bahrani-Mougeot, F. K., & Sasser, H. C. (2009). Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *The Journal of the American Dental Association*, 140(10), 1238–1244. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0046>

Machado, V., Botelho, J., Amaral, A., Proença, L., Alves, R., Rua, J., Cavacas, M. A., Delgado, A. S., & Mendes, J. J. (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, e5258. <https://doi.org/10.7717/peerj.5258>

Machado, V., Botelho, J., Escalda, C., Hussain, S. B., Luthra, S., Mascarenhas, P., Orlandi, M., Mendes, J. J., & D'Aiuto, F. (2021). Serum C-Reactive Protein and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, 12, 706432. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.706432>

Machado, V., Botelho, J., Proença, L., Alves, R., Oliveira, M. J., Amaro, L., Águas, A., & Mendes, J. J. (2020). Periodontal status, perceived stress, diabetes mellitus and oral hygiene care on quality of life: A structural equation modelling analysis. *BMC Oral Health*, 20(1), 229. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01219-y>

Machado, V., Lopes, J., Patrão, M., Botelho, J., Proença, L., & Mendes, J. J. (2020). Validity of the association between periodontitis and female infertility conditions: A concise review. *Reproduction*, 160(3), R41–R54. <https://doi.org/10.1530/REP-20-0176>

Marsh, P. D. (1994). Microbial Ecology of Dental Plaque and its Significance in Health and Disease. *Advances in Dental Research*, 8(2), 263–271. <https://doi.org/10.1177/08959374940080022001>

McCarter, R. J., Hempe, J. M., Gomez, R., & Chalew, S. A. (2004). Biological

Variation in HbA1c Predicts Risk of Retinopathy and Nephropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 27(6), 1259–1264. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1259>

Mendes, J. J., Viana, J., Cruz, F., Pereira, D., Ferreira, S., Pereira, P., Proença, L., Machado, V., Botelho, J., Rua, J., & Delgado, A. S. (2021). Blood Pressure and Tooth Loss: A Large Cross-Sectional Study with Age Mediation Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(1), 285. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010285>

Michalowicz, B. S., Diehl, S. R., Gunsolley, J. C., Sparks, B. S., Brooks, C. N., Koertge, T. E., Califano, J. V., Burmeister, J. A., & Schenkein, H. A. (2000). Evidence of a Substantial Genetic Basis for Risk of Adult Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 71(11), 1699–1707. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.11.1699>

Morita, T., Yamazaki, Y., Fujiharu, C., Ishii, T., Seto, M., Nishinoue, N., Sasaki, Y., Nakai, K., Tanaka, H., Kawato, T., & Maeno, M. (2016). Association Between the Duration of Periodontitis and Increased Cardiometabolic Risk Factors: A 9-Year Cohort Study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 14(10), 475–482. <https://doi.org/10.1089/met.2016.0018>

Mysak, J., Podzimek, S., Sommerova, P., Lyuya-Mi, Y., Bartova, J., Janatova, T., Prochazkova, J., & Duskova, J. (2014). *Porphyromonas gingivalis*: Major Periodontopathic Pathogen Overview. *Journal of Immunology Research*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/476068>

Nathan, D. M., Kuenen, J., Borg, R., Zheng, H., Schoenfeld, D., Heine, R. J., & for the A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group. (2008). Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care*, 31(8), 1473–1478. <https://doi.org/10.2337/dc08-0545>

Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences*, 11(2), 72–80.

Nędzi-Góra, M., Górská, R., Kostrzewa-Janicka, J., & Kowalski, J. (2017). Concentration of MMP-8 and IL-1 β in gingival crevicular fluid in patients with chronic and aggressive periodontitis. *Central European Journal of Immunology*, 42(4), 342–346. <https://doi.org/10.5114/ceji.2017.72824>

Nitta, H., Katagiri, S., Nagasawa, T., Izumi, Y., Ishikawa, I., Izumiyama, H., Uchimura, I., Kanazawa, M., Chiba, H., Matsuo, A., Utsunomiya, K., Tanabe, H., Takei, I., Asanami, S., Kajio, H., Ono, T., Hayashi, Y., Ueki, K., Tsuji, M., ... Inoue, S. (2017).

The number of microvascular complications is associated with an increased risk for severity of periodontitis in type 2 diabetes patients: Results of a multicenter hospital-based cross-sectional study. *Journal of Diabetes Investigation*, 8(5), 677–686. <https://doi.org/10.1111/jdi.12633>

Page, R. C., Offenbacher, S., Schroeder, H. E., Seymour, G. J., & Kornman, K. S. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: Summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000*, 14(1), 216–248. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00199.x>

Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S162–S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>

Paul, O., Arora, P., Mayer, M., & Chatterjee, S. (2021). Inflammation in Periodontal Disease: Possible Link to Vascular Disease. *Frontiers in Physiology*, 11, 609614. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.609614>

Preshaw, P. M., & Bissett, S. M. (2019). Periodontitis and diabetes. *British Dental Journal*, 227(7), 577–584. <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0794-5>

Savage, A., Eaton, K. A., Moles, D. R., & Needleman, I. (2009). A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(6), 458–467. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01408.x>

Schenkein, H. A., Papapanou, P. N., Genco, R., & Sanz, M. (2020). Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 90–106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>

Schmidt, A. M. (2018). Highlighting Diabetes Mellitus: The Epidemic Continues. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(1). <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310221>

Schöffner, C., Oliveira, L. M., Santi, S. S., Antoniazzi, R. P., & Zanatta, F. B. (2021). C-reactive protein levels are associated with periodontitis and periodontal inflamed surface area in adults with end-stage renal disease. *Journal of Periodontology*, 92(6), 793–802. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0200>

- Singh Rao, S. K., Harding, A., Poole, S., Kesavalu, L., & Crean, S. (2015). *Porphyromonas gingivalis* Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators of Inflammation*, 2015, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/137357>
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontology* 2000, 38(1), 135–187. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x>
- Soros, A. A., Chalew, S. A., McCarter, R. J., Shepard, R., & Hempe, J. M. (2010). Hemoglobin glycation index: A robust measure of hemoglobin A1c bias in pediatric type 1 diabetes patients. *Pediatric Diabetes*, 11(7), 455–461. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00630.x>
- Taubman, M. A., Valverde, P., Han, X., & Kawai, T. (2005). Immune Response: The Key to Bone Resorption in Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, 76(11-s), 2033–2041. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11-S.2033>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89, S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L., & Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(5), 456–462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
- Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., & Tatakis, D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S44–S67. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12939>
- Winning, L., & Linden, G. J. (2017). Periodontitis and Systemic Disease: Association or Causality? *Current Oral Health Reports*, 4(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s40496-017-0121-7>
- World Health Organization. (2016). *Global report on diabetes*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>
- World Health Organization. (2020). *Basic documents* (49th ed). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339554>
- Yasunari, K., Maeda, K., Nakamura, M., & Yoshikawa, J. (2002). Oxidative Stress in Leukocytes Is a Possible Link Between Blood Pressure, Blood Glucose, and C-Reactive Protein. *Hypertension*, 39(3), 777–780. <https://doi.org/10.1161/hy0302.104670>

Zagalo, C., Cavacas, A., Silva, A., Envagelista, J., Oliveira, P., Tavares, V., & Santos, M. (2010). *Anatomia da Cabeça e Pescoço e Anatomia Dentária* (1ªEdition). E. M. Publicações, Ed.

Zhang, X., Gregg, E. W., Williamson, D. F., Barker, L. E., Thomas, W., Bullard, K. M., Imperatore, G., Williams, D. E., & Albright, A. L. (2010). A1C Level and Future Risk of Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes Care*, 33(7), 1665–1673. <https://doi.org/10.2337/dc09-1939>

ANEXOS

STROBE Statement — checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background / rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> — Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> — Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> — Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> — For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> — For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources / measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> — If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> — If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> — If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study — eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> — Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> — Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> — Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> — Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done — eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, considering sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.