



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**PERIODONTITE E DIABETES MELLITUS**

Trabalho submetido por  
**Sara Alexandra dos Santos Carreira**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Outubro de 2018**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**PERIODONTITE E DIABETES MELLITUS**

Trabalho submetido por  
**Sara Alexandra dos Santos Carreira**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Armanda Amorim Abreu**

**Outubro de 2018**



## **DEDICATÓRIA**

À minha mãe e à minha irmã, pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza. Isto só se tornou realidade por acreditaram em mim. O que sou, a vocês o devo.



## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof. Doutora Armanda Amorim Abreu, por toda a simpatia, acompanhamento e disponibilidade. Uma ajuda preciosa e fundamental para a realização deste trabalho.

À casa que me formou por todo o conhecimento e por me ter permitido contactar com pacientes incríveis que levo comigo no coração.

À minha Mãe, a pessoa que me permitiu seguir o meu sonho apesar de todas as dificuldades. Obrigada Mãe, isto só é real porque me permitiste voar.

À minha mana Juca, obrigada por acreditares em mim. É tão bom ter uma irmã como tu. Obrigada por todos os cafés nas madrugadas de estudo e por me ouvires a recitar matéria fingindo perceber.

Ao meu Pai, que me mostra que eu não preciso de ninguém para alcançar os meus objectivos.

Aos meus irmãos, Romeo e Maria Leonor, que não têm noção do grande passo que a mana está a dar por serem muito pequeninos mas que me motivam a ser um exemplo.

Aos meus tios padrinhos, Esperança e Paulo, que detestam dentistas mas que gostam de mim.

Às minhas primas, Andreia e Paulinha, que me inspiram todos os dias e me fazem querer ser melhor.

À minha avózinha, por todas as palavras e todos os “Até já, querida netinha!” antes de sair para a clínica. Sei o quão orgulhosa estarias por ter uma netinha dentista. Infelizmente foste cedo demais e não me despedi, mas no fundo é so um “Até já!”.

Às minhas amigas Manela, Pipa e Lorenza. Vocês tornaram tudo tão mais fácil e, sem dúvida, mais divertido. Obrigada por me ensinarem o que é amizade verdadeira e companheirismo!

Ao Pedro, pela formatação da tese, graças a ti apresento este ano e não no próximo!



## RESUMO

A presente dissertação aborda a relação bidireccional entre a Diabetes Mellitus e a Periodontite. Para a realização do trabalho foi efectuada uma pesquisa electrónica na base de dados Google Académico, Pubmed, ScienceDirect e Cochrane.

A periodontite é uma doença inflamatória crónica caracterizada pela destruição do periodonto. É altamente prevalente e pode ter um impacto significativamente negativo na qualidade de vida. A Diabetes Mellitus, principalmente se não controlada, encontra-se associada a um aumento da prevalência e severidade de periodontite. Da mesma forma, a inflamação periodontal compromete o controlo glicémico e encontra-se relacionada com um aumento da incidência de complicações diabéticas.

Apesar da relação bidireccional entre a Diabetes Mellitus e a Periodontite se encontrar bem definida, os mecanismos que relacionam as duas doenças ainda não estão completamente compreendidos. Os principais mecanismos que se acredita estarem envolvidos no aumento do risco e gravidade de periodontite, em pacientes diabéticos, são mediados pelo estado hiperglicémico e pela acumulação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), nos tecidos periodontais.

O tratamento periodontal não-cirúrgico tem sido associado a melhorias no controlo glicémico, com reduções de HbA1c de, aproximadamente, 0.4%. A redução dos níveis de HbA1c encontra-se relacionada com a diminuição de complicações diabéticas. Por estas razões, a saúde oral deve ser promovida como um componente integrante do controlo da Diabetes Mellitus.

*Palavras-chave: Periodontite, Diabetes Mellitus, Controlo glicémico, Relação bidireccional*



## ABSTRACT

The present dissertation approaches the bidirectional relationship between Diabetes Mellitus and Periodontitis. An electronic search, using Google Scholar, Pubmed, ScienceDirect and Cochrane, was made to accomplish this work.

Periodontitis is a chronic inflammatory disease characterized by the destruction of the periodontium. It is highly prevalent and can have a significantly negative impact on quality of life. Diabetes mellitus, especially if uncontrolled, is associated with an increase in the prevalence and severity of periodontitis. Similarly, periodontal inflammation compromises glycemic control and is related to an increased incidence of diabetic complications.

Although the bidirectional relationship between Diabetes Mellitus and Periodontitis is well defined, the mechanisms that relate the two diseases are not still completely understood. The main mechanisms believed to be involved in the increased risk and severity of periodontitis in diabetic patients are mediated by the hyperglycemic state and the accumulation of advanced glycation end products (AGEs) in the periodontal tissues.

Non-surgical periodontal treatment has been associated with improvements in glycemic control, with reductions in HbA1c of approximately 0.4%. The reduction of HbA1c levels is related to the reduction of diabetic complications. For these reasons, oral health should be promoted as an integral component of Diabetes Mellitus management.

*Key words: Periodontitis, Diabetes Mellitus, Glycemic control, Bidirectional relationship*



# INDÍCE

I. INTRODUÇÃO .....	9
II. DESENVOLVIMENTO .....	13
1 Doença Periodontal .....	13
1.1 Conceito e formas de apresentação .....	13
1.2 Epidemiologia .....	14
1.3 Etiologia .....	15
1.4 Classificação .....	16
1.4.1 Gengivite .....	17
1.4.2 Periodontite crónica .....	17
1.4.3. Periodontite Agressiva .....	18
1.5 Factores de risco .....	19
1.6 Complicações .....	20
1.7 Manifestações Clínicas e Diagnóstico .....	21
1.8 Tratamento .....	23
1.9 Prevenção .....	25
2. Diabetes Mellitus .....	27
2.1 Definição .....	27
2.2 Epidemiologia .....	27
2.3 Etiologia .....	29
2.4 Classificação .....	29
2.4.1 Diabetes Mellitus Tipo 1 .....	30
2.4.1.1 Auto-imune .....	30
2.4.1.2 Idiopático .....	31
2.4.2 Diabetes Mellitus Tipo 2 .....	31
2.4.3 Diabetes Gestacional .....	32
2.5 Factores de risco .....	33
2.6 Complicações .....	33
2.6.1 Oraís .....	34
2.6.2 Sistémicas .....	36
2.7 Sinais e Sintomas .....	37
2.8 Diagnóstico .....	39

2.9	Controlo .....	40
2.9.1	HbA1c .....	40
2.10	Tratamento .....	41
2.10.1	Diabetes Mellitus Tipo 1 .....	42
2.10.2	Diabetes Mellitus Tipo 2 .....	42
2.11	Prevenção .....	43
3.	Relação Bidireccional entre Diabetes Mellitus e Periodontite .....	45
3.1	Diabetes como factor de risco para a Periodontite .....	45
3.1.1	Impacto do controlo glicémico .....	45
3.2	Periodontite como factor de risco para a Diabetes Mellitus .....	47
3.2.1	Impacto da Periodontite nas complicações diabéticas .....	47
3.2.2	Impacto da Periodontite na incidência de diabetes .....	49
3.3	Mecanismos patogénicos que interligam a Diabetes Mellitus e a Periodontite .....	50
3.3.1	O impacto da Diabetes Mellitus na patogénese da Periodontite .....	51
3.3.1.1	Actividade Neutrofílica Deficiente .....	52
3.3.1.2	Resposta Hiper-Inflamatória .....	53
3.3.1.3	Produtos finais da glicação avançada (AGEs) .....	55
3.3.1.4	Desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea .....	56
3.3.2	Periodontite como factor de risco para a Diabetes Mellitus .....	58
3.4	Existe relação entre a microbiota oral e a Diabetes Mellitus? .....	60
3.4.1	Efeito da Diabetes Mellitus na microbiota oral .....	60
3.4.2	Efeito da microbiota oral no controlo glicémico .....	61
3.5	Efeito do Tratamento Periodontal no controlo da Diabetes Mellitus .....	62
3.6	Paciente diabético na consulta de Medicina Dentária .....	64
3.6.1	O importante papel do Médico Dentista .....	65
3.6.2	Tratamento periodontal de pacientes diabéticos .....	67
III.	CONCLUSÃO .....	71
IV.	BIBLIOGRAFIA .....	73

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AGE: Produtos Finais de Glicação Avançada

AVC: Acidente Vascular Cerebral

DM: Diabetes Mellitus

DMT1: Diabetes Mellitus Tipo 1

DMT2: Diabetes Mellitus Tipo 2

DP: Doença Periodontal

DRT: Doença Renal Terminal

HbA1c: Hemoglobina Glicada

IL-1 $\beta$ : Interleucina 1 $\beta$

IL-6: Interleucina 6

IMC: Índice de Massa Corporal

JAC: Junção Amelo-cementária

LPS: Lipopolissacarídeo

MMPs: Metaloproteinases da Matriz

NIP: Nível de Inserção Periodontal

OPG: Osteoprotegerina

PCR: Proteína C-reactiva

PMN: Neutrófilos Polimorfonucleares

RAGE: Receptor dos Produtos Finais de Glicação Avançada

RANKL: Receptor activador do factor nuclear kappa-B ligando

ROS: Espécies Reactivas de Oxigénio

TNF- $\alpha$ : Factor de Necrose Tumoral  $\alpha$



## **I. INTRODUÇÃO**

A Diabetes Mellitus (DM) é o maior distúrbio metabólico em crescimento no mundo e, actualmente, afecta uma grande parte da população mundial. A crescente prevalência de DM é, amplamente, reconhecida como uma das maiores ameaças à saúde global do próximo século. (Seherawat, 2014; Sanz et al., 2017)

A DM é uma doença inflamatória crónica, subdividida em vários grupos, caracterizada por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, acção da insulina ou ambos, definida pela tríade clássica de polidipsia, poliúria e polifagia. (Kaur et al., 2009; Bascones-Martinez et al., 2011; Of & Care diabetes, 2018) A insulina é uma hormona produzida pelo pâncreas que permite ao organismo direccionar a glicose da corrente sanguínea para o interior das células, como obtenção de energia. Sem esta hormona vital, a glicose acumula-se na corrente sanguínea e pode resultar em complicações incapacitantes e potencialmente fatais. (Simpson et al., 2015)

Os principais tipos de DM são a DM tipo 1 (DMT1), tipo 2 (DMT2) e DM gestacional. A DMT1 resulta da destruição autoimune das células  $\beta$  produtoras de insulina no pâncreas, a susceptibilidade genética é um importante factor de risco neste tipo de DM. Já a DMT2 constitui 90-95% de todos os casos e resulta da resistência à insulina, ou seja, há uma resposta diminuída das células do corpo à insulina. Este tipo de DM encontra-se associado a factores relacionados com o estilo de vida, como obesidade e falta de exercício físico, assim como factores genéticos. A DM gestacional ocorre em mulheres grávidas sem história prévia da doença, que desenvolvem hiperglicemia durante a gravidez. É caracterizada pela redução da secreção de insulina, bem como resistência à insulina e, geralmente melhora após a gravidez, embora uma pequena proporção de mulheres afectadas possa desenvolver DM (geralmente DMT2). (Casanova, Hughes, & Preshaw, 2014; Seherawat, 2014; Of & Care diabetes, 2018) Neste trabalho apenas se dará ênfase à DMT1 e DMT2.

O controlo glicémico é fundamental nos pacientes diabéticos, visto que as complicações relacionadas com a DM resultam do estado hiperglicémico que caracteriza a doença. (Evanthia Lalla & Papapanou, 2011; Casanova et al., 2014; Simpson et al., 2015) A gravidade da DM reside no facto de esta poder permanecer não diagnosticada durante um extenso período, permitindo que

a hiperglicemia cause danos teciduais a longo prazo. (Sima & Glogauer, 2013; Of & Care diabetes, 2018)

O metabolismo prejudicado da glicose, lípidos e proteínas na DM produz alterações na circulação micro e macrovasculares que estão associadas às 5 complicações mais frequentes da doença: retinopatia, neuropatia, nefropatia, complicações cardiovasculares e propensão à infecção devido a alterações no processo de cicatrização. A Periodontite tem sido proposta como a sexta complicação da DM, com base na presença frequente de ambas as doenças no mesmo paciente. (Ã et al., 2008; Bascones-Martinez et al., 2011)

A Doença Periodontal (DP) é a doença infecciosa mais comum no Homem e afecta a maioria da população adulta. Em geral, consiste numa entidade de infecções inflamatórias localizadas que afecta os tecidos do periodonto. (Bascones-Martinez et al., 2011; Lakschevitz, Aboodi, Tenenbaum, & Glogauer, 2011)

A designação DP inclui processos reversíveis (gingivite) e irreversíveis (periodontite). A periodontite é caracterizada pela destruição dos tecidos de suporte do dente, podendo levar a eventual perda dentária. (Almeida & Lima, 2006; Bascones-Martinez et al., 2011; Preshaw et al., 2012) É tipicamente indolor, podendo permanecer despercebida por muitos anos, a menos que o paciente seja observado por um médico dentista. (Casanova et al., 2014)

A inflamação nos tecidos periodontais que caracteriza a periodontite é iniciada pela acumulação de biofilme subgingival, no entanto, a susceptibilidade de desenvolver a doença é determinada por vários factores independentes dos níveis absolutos de placa. (Casanova et al., 2014) O principal determinante é a resposta imuno-inflamatória do hospedeiro ao biofilme subgingival. É paradoxal que estes processos defensivos resultem na maioria dos danos nos tecidos, levando às manifestações clínicas da doença. (Philip M. Preshaw & Taylor, 2011)

A inflamação periodontal está associada a um estado inflamatório sistémico de baixo grau e a um risco aumentado de eventos cardiovasculares, como enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC), desfechos adversos da gravidez, como pré-eclâmpsia, baixo peso no nascimento e partos prematuros, assim como controlo glicémico alterado em pessoas com DM. (B L Mealey & Oates, 2006) Há evidências crescentes de que a inflamação sistémica resulta da entrada de agentes microbianos orais e dos seus factores de virulência na circulação. (Chapple & Genco, 2013)

A DM é considerada, assim, como um factor de risco para a DP, com pacientes diabéticos com um mau controlo glicémico a demonstrarem uma maior prevalência, extensão e severidade de periodontite, em comparação com adultos saudáveis ou pacientes com DM controlada. Vários mecanismos envolvidos na patogénese da DM foram também associados com a progressão da DP. Actualmente, reconhece-se que há uma relação bidireccional entre a Diabetes Mellitus e a Periodontite, mostrando que a DP pode afectar o controlo glicémico em pacientes diabéticos. Esta relação entre as duas doenças deve ser, portanto, conhecida tanto pelo médico dentista como pelo médico geral quando abordam este tipo de pacientes. (Lakschevitz, Aboodi, Tenenbaum, & Glogauer, 2011; Chapple & Genco, 2013; Casanova, Hughes, & Preshaw, 2014) Para uma boa saúde periodontal é necessário tratar tanto a doença periodontal, como o controlo glicémico. (Bascones-Martinez et al., 2013)

O objectivo deste trabalho de revisão passa, então, por sustentar a relação bidireccional entre a Diabetes Mellitus e a Periodontite, não analisando apenas as suas interacções etiopatogénicas mas descrevendo também cada doença. Pretende-se analisar o papel da DM como factor de risco para a DP e vice-versa, bem como o efeito do tratamento periodontal no controlo glicémico dos pacientes diabéticos. É essencial também perceber-se como deverá ser a nossa abordagem com estes pacientes enquanto médicos dentistas e a importância do médico geral, pois sendo a Periodontite uma doença considerada silenciosa é essencial alertar os pacientes, de forma, a instituir-se estratégias de prevenção primária.

Para a realização dos objectivos propostos, foram pesquisados artigos científicos nas bases de dados: Google Académico, Pubmed, ScienceDirect e Cochrane utilizando as seguintes palavras-chave: “diabetes mellitus”, “diabetes mellitus and periodontal disease”, “periodontal disease”, “periodontal treatment”, “bidirectional relationship”, “glycemic control”, “uncontrolled diabetes”, “inflammation” “fisiopatologia” e “HbA1c”, sendo os artigos pesquisados em inglês e português. A selecção dos artigos foi feita com base no título, relevância científica e data de realização.



## II. DESENVOLVIMENTO

### 1 Doença Periodontal

#### 1.1 Conceito e formas de apresentação

O periodonto compreende a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento radicular e o osso alveolar. (Lindhe et al., 2008) A doença periodontal (DP) é o resultado de infecções localizadas que ocorrem nos tecidos de suporte do dente, isto é, nas estruturas que constituem o periodonto. A DP engloba um processo reversível, denominado gengivite, e um processo irreversível, denominado periodontite. (Bascones-Martinez et al., 2011; Weinspach, Staufenbiel, Memenga-nicksch, Ernst, & Geurtsen, 2013) Enquanto a gengivite se refere à inflamação da gengiva sem envolvimento dos tecidos periodontais subjacentes, a periodontite é caracterizada pela destruição tecidual e reabsorção óssea, mediada pela resposta inflamatória do hospedeiro. (Evanthia Lalla, Park, Papapanou, & Lamster, 2004; Lakschevitz et al., 2011; P M Preshaw, Alba, Herrera, & Jepsen, 2012)

Embora em alguns indivíduos a gengivite nunca progrida para periodontite, a literatura sugere que a gengivite precede sempre a periodontite, representando um factor de risco clinicamente relevante para a perda de inserção periodontal. (Almeida & Lima, 2006; Antonini et al, 2013; Sima & Glogauer, 2013)

A progressão de ambas as doenças é dependente tanto de factores ambientes, como da susceptibilidade do hospedeiro. (Lakschevitz et al., 2011) Embora a DP seja iniciada e mantida por uma infecção bacteriana gram-negativa, o início e a progressão da doença resultam da resposta inflamatória do hospedeiro. (Stanko & Izakovicova Holla, 2014) Os principais microorganismos patogénicos implicados na DP são a *Porphyromonas gingivalis*, o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e a *Prevotella intermedia*. (Antonini et al, 2013)

O desenvolvimento da DP é geralmente indolor e portanto ignorada pela maioria da população, contudo, se não for tratada, pode provocar consequências irreversíveis como a perda dentária. (Lakschevitz et al., 2011)

## **1.2 Epidemiologia**

As doenças periodontais são consideradas das condições inflamatórias crônicas mais comuns do homem, afectando, incluindo a forma reversível da gengivite, até 90% da população mundial. (Pihlstrom, Michalowicz, & Johnson, 2005; Borgnakke et al., 2013; Casanova et al., 2014)

Quando considerada a Periodontite isoladamente, a prevalência é de cerca de 50% nos adultos. (Borgnakke et al., 2013; Casanova et al., 2014; Sanz et al., 2017) Em populações idosas e indígenas, a prevalência de periodontite é ainda maior: é relatado que 70% a 90% dos indivíduos com idade entre 60 e 74 anos apresentem periodontite. (Borgnakke et al., 2013; Casanova et al., 2014)

Quando se considera periodontite severa, a prevalência desce, sendo geralmente estimada em cerca de 11,2% dos adultos em todo o mundo. (Sanz et al., 2017) A periodontite moderada é mais comum, afectando 40 a 60% dos adultos. (P M Preshaw, Alba, Herrera, & Jepsen, 2012; Chee, Park, & Bartold, 2013) A DP apresenta uma prevalência maior nos países pobres e em desenvolvimento, existindo uma considerável variação global da extensão e severidade da periodontite. ((Evanthia Lalla & Papapanou, 2011; C. A. Negrato, Tarzia, Jovanovič, Eduardo, & Chinellato, 2013)

Em Portugal, de acordo com o Estudo Nacional de prevalência de Doenças Orais realizado em 2015, cerca de 10% da população adulta e 15% dos idosos apresenta periodontite. (Calado, Ferreira, Nogueira, & Melo, 2015)

A periodontite é, portanto, uma doença inflamatória crónica altamente prevalente, mas amplamente silenciosa e subestimada pela população em geral, desta forma, suspeita-se que a sua prevalência real seja substancialmente maior do que a relatada até agora. (Antonini et al, 2013; Borgnakke et al., 2013; Chee et al., 2013)

### **1.3 Etiologia**

A cavidade oral, apresenta uma microflora bacteriana que participa numa relação de simbiose com um hospedeiro saudável. (Pihlstrom, Michalowicz, & Johnson, 2005) A progressão da DP resulta de uma falha do sistema imunitário em eliminar agentes patogénicos e restaurar a homeostase periodontal. (Sima & Glogauer, 2013) Um desequilíbrio entre uma infecção localizada e uma resposta inflamatória exagerada do hospedeiro desempenha um papel crucial na determinação da destruição periodontal. (Nassar et al., 2007; C. A. Negrato et al., 2013)

A etiologia da DP é multifactorial (Bascones-Martinez et al., 2013), sendo que a interacção entre várias bactérias Gram-negativas anaeróbias presentes no biofilme bacteriano é considerado o principal agente etiológico da doença. (Nassar et al., 2007; Chávarry et al., 2009; C. A. Negrato et al., 2013; Sanz et al., 2017) O biofilme bacteriano induz uma resposta inflamatória aguda, contudo a susceptibilidade para desenvolver a doença é determinada por variados factores independentes dos níveis absolutos de placa. (Lakschevitz et al., 2011; Casanova et al., 2014)

As bactérias patogénicas periodontais são capazes de sobreviver e crescer no complexo ecossistema do biofilme devido à produção de factores de virulência. (Bascones-Martinez et al., 2013) Embora estes factores de virulência específicos possam causar danos directos sobre os tecidos periodontais, a destruição tecidual que caracteriza a DP é causada indirectamente pela resposta imunoinflamatória do hospedeiro à infecção, e não directamente pelo agente patogénico. (Nassar et al., 2007; Santos VR et al., 2010; Preshaw & Taylor, 2011; Stanko & Izakovicova Holla, 2014)

A resposta do hospedeiro é caracterizada pela produção de mediadores inflamatórios, nomeadamente, citoquinas, prostaglandinas e proteinases que contribuem para a destruição periodontal. (Nassar et al., 2007; Antonini et al., 2013)

A DP resulta, portanto, da acção de bactérias específicas no periodonto do indivíduo susceptível, como referido anteriormente. Clinicamente, existe uma grande diversidade na resposta dos pacientes ao biofilme bacteriano. Os pacientes com periodontite podem diferir no ritmo de progressão da doença, nos níveis de destruição do tecido e nos resultados do

tratamento. Essa diversidade é atribuída principalmente às diferenças na resposta imunitária do hospedeiro, em vez do tipo e grau de infecção bacteriana. (Lakschevitz et al., 2011)

#### **1.4 Classificação**

A classificação actualmente utilizada foi introduzida em 1999 pela AAP (*American Academy of Periodontology*) e abrange oito categorias principais: (Lindhe et al., 2008; Highfield, 2009)

- I. Doenças Gengivais;
- II. Periodontite crónica:
  - A. Localizada;
  - B. Generalizada;
- III. Periodontite agressiva:
  - A. Localizada;
  - B. Generalizada;
- IV. Periodontite como manifestação de doença sistémica;
- V. Doenças periodontais necrozantes;
- VI. Abscessos periodontais;
- VII. Periodontite associada a lesões endodônticas;
- VIII. Deformidades ou condições de desenvolvimento ou adquiridas.

De acordo com o sistema de classificação sugerido por Armitage, a Periodontite é basicamente subdividida em crónica e agressiva. Estas duas formas diferem, essencialmente, em relação à idade de início da doença, grau de acumulação de placa, taxa de progressão, extensão da perda de inserção e capacidade do sistema imunitário do hospedeiro. (Weinspach et al., 2013)

### **1.4.1 Gengivite**

A gengivite, estágio inicial da DP, é considerada uma situação reversível, caso o factor etiológico seja eliminado. É definida como uma inflamação dos tecidos gengivais com diferentes graus de intensidade, não existindo evidência clínica de perda de inserção periodontal ou perda óssea associada. (Pihlstrom et al., 2005; Almeida & Lima, 2006; Botero & Bedoya, 2010)

Esta condição é, geralmente, acompanhada por halitose que provém da acumulação de placa bacteriana e gengiva hemorrágica, sendo um dos motivos que leva o paciente a procurar um médico dentista. (Eley et al., 2012) Se não for controlada, é um forte predictor para perda de inserção periodontal. (Almeida & Lima, 2006)

### **1.4.2 Periodontite crónica**

A periodontite crónica é uma doença que apresenta uma taxa de progressão lenta a moderada, podendo apresentar períodos de progressão rápida. (Lindhe et al., 2008; Highfield, 2009)

A destruição tecidual que ocorre é amplamente irreversível. Nos estágios iniciais, a condição é geralmente assintomática e indolor, o que faz com que muitos pacientes desconheçam a condição até que esta progrida o suficiente para resultar em mobilidade dentária. (P M Preshaw et al., 2012) As bolsas periodontais aprofundam-se como resultado da destruição progressiva das fibras do ligamento periodontal, referida como perda de inserção, e da reabsorção do osso alveolar que ocorre paralelamente à perda progressiva de inserção. (Pihlstrom et al., 2005; P M Preshaw et al., 2012)

A quantidade de destruição periodontal é consistente com a presença de factores predisponentes locais e o início da doença pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum em adultos. (Highfield, 2009; Antonini et al., 2013)

A periodontite é classificada quanto à sua extensão como localizada quando existe 30% ou menos de localizações afectadas e generalizada quando apresenta 30% ou mais de localizações afectadas. A severidade da doença pode ser caracterizada com base no nível de inserção periodontal (NIP), sendo classificada como leve quando o NIP é igual a 1 ou 2 mm,

moderada quando o NIP é igual a 3 ou 4 mm e severa quando o NIP é maior ou igual a 5 mm. A gravidade da doença pode ser confirmada radiograficamente, onde é definida como leve quando a perda óssea é no terço coronário da raiz, moderada quando a perda óssea é no terço médio da raiz e severa quando é no terço apical do comprimento da raiz. (Lindhe et al., 2008; Highfield, 2009)

### **1.4.3. Periodontite Agressiva**

A periodontite agressiva é caracterizada por uma rápida perda de inserção e destruição óssea, sendo que a quantidade de depósitos bacterianos é inconsistente com a gravidade da destruição dos tecidos periodontais. (Lindhe et al., 2008; Highfield, 2009; Botero & Bedoya, 2010; Antonini et al., 2013)

Estes pacientes são geralmente jovens (<35 anos) e não apresentam história médica significativa, ou seja, são clinicamente saudáveis com excepção da presença de periodontite. A doença está associada a uma forte tendência familiar, por este motivo, deve ser realizada uma avaliação periodontal e aconselhamento dos familiares directos. (Lindhe et al., 2008; Highfield, 2009)

Podem estar associadas outras características secundárias como quantidades elevadas de *Aggregatibacter actinomycetemcomotans* e *Porphyromonas gingivalis*, anomalias fagocitárias, fenótipo de macrófagos hiper-responsivos relacionado com níveis elevados de citocinas (PGE2 e IL-1 $\beta$ ) e a progressão da perda de inserção e perda óssea podem ser interrompidas pelo hospedeiro. (Highfield, 2009; Botero & Bedoya, 2010; Antonini et al., 2013)

Para um diagnóstico correcto devemos, portanto, considerar para além da idade do paciente, história pessoal e familiar, achados clínicos e radiográficos assim como análises laboratoriais. (Botero & Bedoya, 2010)

Os procedimentos periodontais básicos como tartarectomia e alisamento radicular são, frequentemente, pouco eficazes nestes pacientes. A conjugação combinada de

tratamento periodontal não cirúrgico com terapia antimicrobiana deve ser considerada. (Lindhe et al., 2008)

De acordo com a classificação, a periodontite agressiva pode ser localizada, quando afecta primeiros molares e incisivos ou generalizada quando afecta para além dos primeiros molares e incisivos, pelo menos mais três dentes permanentes. (Lindhe et al., 2008; Highfield, 2009; Botero & Bedoya, 2010)

### **1.5 Factores de risco**

Os patógenos periodontais, são necessários, mas frequentemente insuficientes, para o desenvolvimento da periodontite. As respostas do hospedeiro e um aumento da susceptibilidade para a DP pode ser afectada por variados factores de risco ambientais ou intrínsecos. (C. Negrato & Tarzia, 2010; P M Preshaw et al., 2012; Antonini et al., 2013; Genco & Borgnakke, 2013)

De acordo com os factores de risco intrínsecos/não modificáveis consideram-se a idade, o género, raça/étnia e polimorfismos genéticos. (Lindhe et al., 2008) A idade tem sido, consistentemente, associada com a gravidade da periodontite em variados estudos, provavelmente devido ao efeito cumulativo de exposições causais em indivíduos mais velhos. (Evanthia Lalla & Papapanou, 2011)

Os factores de risco ambientais desempenham um papel importante no desenvolvimento da doença, onde se destacam o tabaco e a Diabetes Mellitus. (Chávarry et al., 2009; Evanthia Lalla & Papapanou, 2011; P M Preshaw et al., 2012; Antonini et al., 2013; Casanova et al., 2014) A obesidade, uma má higiene oral, doenças sistémicas como a osteoporose, neutropenias, *HIV*, entre outras; *stress* emocional, carências nutricionais de vitamina D e cálcio, assim como alterações hormonais também potenciam o risco de desenvolver DP. (Lindhe et al., 2008; P M Preshaw et al., 2012; Antonini et al., 2013; C. A. Negrato et al., 2013; Genco & Borgnakke, 2013) Pesquisas recentes também indicam que o consumo excessivo de álcool está associado ao aumento da gravidade da DP. (Petersen and Ogawa, 2012)

O controlo de factores de risco deve ser considerado como um componente essencial na prevenção e no tratamento da DP em indivíduos susceptíveis. Determinados factores de risco não são modificáveis, como a raça ou factores genéticos, no entanto a identificação desses pacientes pode ser fundamental para direccionar as intervenções. Ao contrário dos factores intrínsecos do paciente, existem alguns factores ambientes que podem e devem ser modificáveis ou eliminados como controlo da DP. (Genco & Borgnakke, 2013)

## **1.6 Complicações**

As consequências da periodontite, como infecções periodontais recorrentes, estética comprometida, mobilidade dentária e, eventualmente, perda dentária, podem ter um impacto significativamente negativo na vida diária e na qualidade de vida destes pacientes em termos de capacidade funcional reduzida, afectando a autoconfiança, a fala, escolhas alimentares, interações sociais e a saúde em geral. (Evanthia Lalla et al., 2004; Lk, Durham, Gi, Pm, & Mccracken, 2010; Teeuw et al., 2010; Petersen and Ogawa, 2012; Saanz et al., 2017)

De acordo com as evidências científicas, o efeito da DP pode não ser limitado apenas à cavidade oral. A DP foi associada a uma fonte de inflamação sistémica de baixo grau, através da disseminação de patógenos bacterianos, produtos bacterianos e mediadores inflamatórios locais, podendo ter graves consequências sistémicas. (Evanthia Lalla & Papapanou, 2011; C. A. Negrato et al., 2013; Weinspach et al., 2013) A periodontite severa, isoladamente, está associada ao aumento da mortalidade em várias populações. (Sanz et al., 2017)

A inflamação tem sido implicada na causa e na patogénese da aterosclerose. A periodontite está associada a concentrações sistémicas elevadas de proteína C-reativa, fibrinogénio e citocinas, todas causalmente relacionadas com aterosclerose. (Pihlstrom et al., 2005)

A aterosclerose é considerada o principal factor responsável pela maioria dos casos de Doenças Cardiovasculares e Cerebrovasculares, portanto a inflamação periodontal pode estar implicada no início ou na progressão de Doença arterial coronária e AVC. (Almeida & Lima, 2006)

Como será discutido neste trabalho, a Periodontite influencia o controlo glicémico dos pacientes diabéticos. (C. Negrato & Tarzia, 2010; Lakschevitz et al., 2011) Para além das Doenças cardiovasculares e da DM, também doenças respiratórias têm sido relacionadas com a DP, nomeadamente, Pneumonia e Doença Obstrutiva Crónica. A base desta possível associação está relacionada com a aspiração dos patogéneos periodontais pelos pulmões. Os microorganismos responsáveis pela DP também foram encontrados em articulações de pacientes com artrite reumatóide, sendo, contudo, um assunto ainda bastante controverso. (Almeida & Lima, 2006; C. Negrato & Tarzia, 2010)

Variados estudos relataram ainda uma ligação entre a saúde periodontal materna e o risco de parto prematuro, bebés com baixo peso à nascença e pré-eclâmpsia. (Pihlstrom et al., 2005; B L Mealey & Oates, 2006)

### **1.7 Manifestações Clínicas e Diagnóstico**

As manifestações clínicas da DP dependem das propriedades agressoras do biofilme gengival e da capacidade do hospedeiro em ultrapassar a agressão. (Almeida & Lima, 2006)

Quando ocorre um desequilíbrio entre as defesas do hospedeiro e as bactérias, observa-se alterações vasculares e formação de exsudado inflamatório, esta fase definida como gengivite, é manifestada clinicamente com alteração da cor da gengiva, edema e hemorragia. Se a condição periodontal não for tratada e a saúde restabelecida, ocorre a destruição do ligamento periodontal e a migração apical do epitélio de união, resultando na formação de bolsas periodontais (Almeida & Lima, 2006; P M Preshaw et al., 2012), esta fase representa a transição entre gengivite e periodontite. (C. A. Negrato et al., 2013)

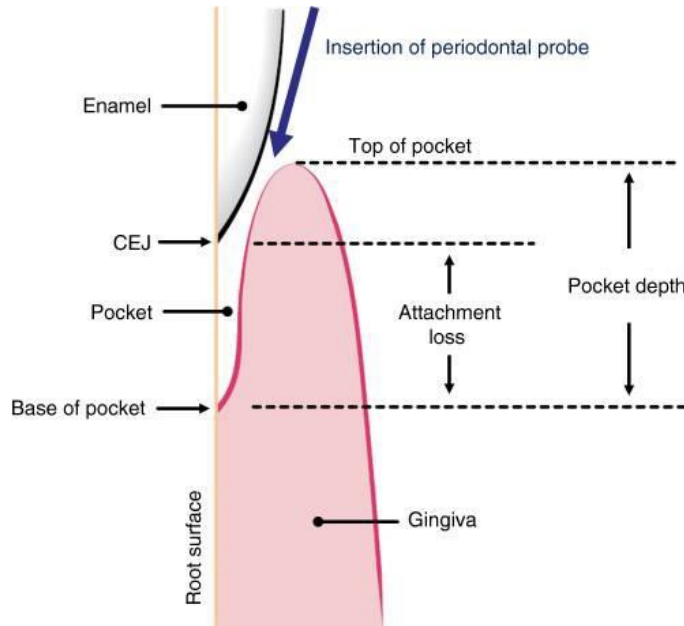
A bolsa periodontal oferece um nicho favorável para a colonização bacteriana (Pihlstrom et al., 2005) se o biofilme bacteriano não for interrompido, o aumento de bactérias anaeróbias gram negativas induz respostas inflamatórias no hospedeiro, causando perda de inserção devido à destruição do tecido conjuntivo e reabsorção óssea, resultando em periodontite. (Almeida & Lima, 2006; C. A. Negrato et al., 2013; Stanko & Izakovicova Holla, 2014)

A periodontite avançada é caracterizada por eritema gengival e edema, alteração do contorno, hemorragia e recessão gengival, mobilidade dentária, presença de diastemas, alteração da oclusão dentária, supuração de bolsas periodontais e pode resultar em perda dentária se não tratada. (C. Negrato & Tarzia, 2010; P M Preshaw et al., 2012) A halitose também costuma estar presente em pacientes com periodontite. (Teeuw et al., 2010) É importante ainda salientar que os pacientes fumadores podem aparentar ausência de inflamação, devido à vasoconstricção provocada pelo tabaco. (Almeida & Lima, 2006)

O diagnóstico da presença de DP é feito com base na avaliação das manifestações clínicas da doença assim como da sintomatologia do paciente que se afastam do estado de saúde, podendo ser apoiado por evidências radiográficas. (Highfield, 2009) Em geral, são usados 3 parâmetros para avaliar o estado periodontal: hemorragia à sondagem, nível de inserção periodontal e perda óssea alveolar. (Sima & Glogauer, 2013)

A bolsa periodontal não é evidente numa inspeção visual simples, a avaliação clínica recorrendo a uma sonda periodontal é essencial, e é caracterizada como a resistência reduzida dos tecidos à sondagem reflectindo a perda de inserção periodontal. (Fig. 1) (Highfield, 2009; P M Preshaw et al., 2012) As radiografias fornecem um meio secundário de diagnóstico e podem demonstrar a presença de perda óssea marginal, confirmando assim a perda de inserção. (Pihlstrom et al., 2005) Deve-se, no entanto, entender que a perda de inserção por si só não define periodontite, que é uma lesão inflamatória nos tecidos periodontais e que a saúde pode existir na presença de perda de inserção grave e recessão, como acontece após o tratamento bem-sucedido. (Highfield, 2009) A presença de hemorragia à sondagem não constitui um sinal absoluto de DP activa, contudo, é um indicador confiável de saúde periodontal quando está ausente. (Botero & Bedoya, 2010)

A periodontite, assim como várias outras doenças ósseas (por exemplo, osteoporose), geralmente, não é diagnosticada até que a perda óssea esteja bem estabelecida e os danos às estruturas esqueléticas já tenham ocorrido. (Sima & Glogauer, 2013)



**Fig. 1 Diagrama da bolsa periodontal num paciente com periodontite.**

A bolsa é o espaço entre a superfície radicular e a gengiva. Na gengiva saudável, a base do sulco gengival é coincidente com a junção amelo-cementária (JAC, CEJ na imagem) e não existe perda de inserção. Na periodontite, o epitélio de união migra apicalmente originando a bolsa periodontal. A perda de inserção pode ser medida (em mm, com uma sonda periodontal) desde a JAC até à base da bolsa. A profundidade da bolsa/profundidade de sondagem é medida desde a margem gengival até à base da bolsa. A direcção de inserção da sonda periodontal encontra-se indicada na imagem pela seta a azul.

Adaptado de (Preshaw et al., 2012)

## 1.8 Tratamento

O tratamento da DP tem como objectivo restabelecer a saúde periodontal, interromper a progressão da doença, prevenir a recidiva e preservar a dentição num estado de saúde, conforto e função. Para isso o paciente pode ser submetido a procedimentos não-cirúrgicos e cirúrgicos, de acordo com a necessidade do indivíduo, de forma a controlar o biofilme bacteriano e outros factores de risco. (Pihlstrom et al., 2005)

O paciente constitui o principal factor determinante para um tratamento bem-sucedido, visto que a etiologia da periodontite crónica se encontra fortemente associada a factores comportamentais como higiene oral insuficiente, tabaco, dieta, *stress* emocional e consumo excessivo de álcool. (Weinspach et al., 2013)

O tratamento inicial/não-cirúrgico tem como alvo principal o componente microbiano da doença e consiste em educação e motivação para uma boa higiene oral, tartarectomia, alisamento radicular e eliminação dos factores de retenção de placa. (Teeuw et al., 2010; Evanthia Lalla & Papapanou, 2011) O resultado clínico é, amplamente, dependente da habilidade do médico dentista em remover a placa subgengival e da motivação do paciente em manter uma boa higiene oral, essencial para evitar a recolonização bacteriana. (Lindhe et al., 2008) O tratamento inicial pode reduzir, significativamente, a inflamação gengival, diminuir a profundidade de sondagem e melhorar a inserção periodontal. (Pihlstrom et al., 2005) O uso de antibióticos sistémicos ou locais coadjuvantes ao tratamento periodontal não-cirúrgico ainda é controverso em relação a melhorias no estado periodontal. (Teeuw et al., 2010)

Após o tratamento inicial, o tratamento cirúrgico pode ser considerado se o paciente for incapaz de manter a saúde periodontal ideal devido a danos teciduais existentes, que impedem uma higiene oral adequada, com o objectivo de conservar o periodonto a longo prazo. (Lakschevitz et al., 2011) A cirurgia periodontal permite obter um melhor acesso à superfície radicular, reduzir a profundidade das bolsas periodontais e estimular a regeneração dos tecidos de suporte perdidos. (Pihlstrom et al., 2005)

Embora o tratamento resolva a inflamação e algum osso alveolar e tecido conjuntivo sejam regenerados, a regeneração completa do suporte dentário perdido é impossível. (Pihlstrom et al., 2005)

Em pacientes fumadores, é essencial motivar o paciente a cessar o hábito, pois para além de este representar um importante factor de risco para a DP, as evidências científicas mostram que o tabaco também provoca uma resposta diminuída do hospedeiro ao tratamento periodontal. (C. Negrato & Tarzia, 2010)

Um tratamento periodontal bem-sucedido encontra-se directamente relacionado com a manutenção regular ou de tratamento periodontal de suporte (TPS) após o paciente concluir o tratamento activo, para evitar a recidiva da doença, especialmente os pacientes que não mantêm um controlo adequado de placa. (Pihlstrom et al., 2005) Uma higiene oral próxima do ideal é a única maneira de prevenir a formação de novos depósitos de placa dentária e a recidiva da doença. (Teeuw et al., 2010) Esta fase do tratamento deve ser adaptada individualmente para cada paciente e, geralmente, consiste na remotivação para uma boa higiene oral, alisamento radicular de bolsas residuais e controlo ou eliminação de factores causais e de risco. (Pihlstrom et al., 2005)

## **1.9 Prevenção**

A prevenção da gengivite constitui uma medida preventiva primária para a periodontite crónica, para isso é essencial o controlo dos factores causais e de risco. (Pihlstrom et al., 2005; Lindhe et al., 2008) As doenças periodontais são amplamente evitáveis mesmo em indivíduos susceptíveis e, a progressão da destruição pode ser interrompida quando a doença é identificada nos estágios iniciais. (Evanthia Lalla et al., 2007)

O médico dentista desempenha um papel fundamental na prevenção da doença, transmitindo a importância não apenas de uma boa saúde oral, fundamental para a eliminação do principal factor etiológico da DP, como também dos restantes factores de risco associados. (Pihlstrom et al., 2005)

Os programas de prevenção relacionados com a saúde oral mostraram-se eficazes na diminuição da incidência de cárie e periodontite. (Weinspach et al., 2013)

O uso de tabaco, consumo excessivo de álcool, dieta pouco saudável e má higiene oral representam factores de risco para variadas condições crónicas orais. O facto destes factores serem modificáveis oferece várias oportunidades na prevenção da DP. Os programas nacionais de saúde pública com foco na modificação de factores de risco devem incorporar preocupações com a saúde oral, incluindo a saúde periodontal. (Petersen and Ogawa, 2012) A prevenção da DP não deve passar, portanto, apenas pelo médico dentista.

O conhecimento e atitudes em relação à DP têm sido estudados em populações de vários países. A maioria das pessoas está ciente da influência das bactérias e da importância da prevenção da DP pela higiene oral. No entanto, a relevância do tabaco e da dieta raramente é enfatizada. (Petersen and Ogawa, 2012)

Das associações observadas entre o estado de saúde oral e as doenças sistêmicas crônicas, o elo entre DP severa e DM é o mais consistente. As pessoas com DM representam um risco aumentado de desenvolver DP, sendo considerada como a sexta complicação da DM. (Petersen and Ogawa, 2012) A prevenção da DP nestes pacientes passa essencialmente pelo bom controlo glicémico. (Casanova et al., 2014)

## **2. Diabetes Mellitus**

### **2.1 Definição**

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica, subdividida em vários grupos e que se caracteriza por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina, acção da insulina ou ambos, alterando o metabolismo dos lípidos, hidratos de carbono e proteínas. (Bascones-Martinez et al., 2013; Pranckeviciene, Siudikiene, Ostrauskas, & Machiulskiene, 2014; Of & Carediabetes, 2018)

A insulina é uma hormona secretada pelas células  $\beta$  do pâncreas. Permite que as células utilizem glicose e evita a conversão de glicogénio (a forma armazenada de glicose) em glicose, pelo fígado. Assim, o efeito da insulina é reduzir o nível de glicose circulante. A perturbação da função da insulina pode ocorrer porque as células  $\beta$  são incapazes de produzir insulina suficiente ou porque a resposta tecidual à insulina secretada é prejudicada, definida como resistência à insulina. O resultado final é um nível elevado de glicose no sangue, denominado de hiperglicemia. (Sonksen, Sonksen, Dy, & Hall, 2000)

A hiperglicemia crónica da DM está associada a danos a longo prazo, disfunção e insuficiência de diferentes órgãos, especialmente dos olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. (Of & Carediabetes, 2018)

### **2.2 Epidemiologia**

A DM é classificada como a nona doença mais comum no mundo (Borgnakke et al., 2013) e constitui um grave problema de saúde pública: requer cuidados ao longo da vida, leva à morte prematura e permanece incurável. (Evanthia Lalla & Papapanou, 2011)

Globalmente, o número de adultos com DM (tipo 1 e tipo 2) foi estimado em 285 milhões em 2010 (Evanthia Lalla & Papapanou, 2011), 347 milhões em 2013 (Casanova et al., 2014), 387 milhões em 2014 (Simpson et al., 2015) e deverá aumentar para 438 milhões em 2030 (Evanthia Lalla & Papapanou, 2011; Casanova et al., 2014) e 592 milhões em 2035 (Simpson et al., 2015).

A prevalência da DM em adultos (com idade entre 18-99 anos) foi estimada em 8,4% em 2017, ou seja, 451 milhões de pessoas afectadas em todo o mundo, e prevê-se subir para 9,9%, (693 milhões), em 2045. (Of & Care diabetes, 2018) Estima-se que mais de 318 milhões de adultos apresentem intolerância à glicose, o que os coloca em alto risco de desenvolver a doença. (Sanz et al., 2017)

Em 2011, a DM afetou 6% da população Europeia de 20 a 79 anos, ou seja; 52,6 milhões de pessoas com DM. Segundo a Federação Internacional de Diabetes, esse número pode subir para 7,1%, ou 64 milhões até 2030. (Pranckeviciene et al., 2014)

Segundo a DGS (Direcção Geral de Saúde), estima-se que em Portugal a prevalência de DM em 2015 tenha sido de 13,3%, sendo que 44% da população ainda não está diagnosticada. Na população idosa (65-74 anos) registou-se uma prevalência de 23,8%. (“PROGRAMA NACIONAL,” 2017)

Entre 2010 e 2030, estima-se que haverá um aumento de 69% no número de adultos com DM nos países em desenvolvimento e um aumento de 20% nos países desenvolvidos. (Shaw, Sicree, & Zimmet, 2010) Os países desenvolvidos têm maior prevalência de DM do que os países em desenvolvimento e mais mulheres do que homens são afectadas com a doença. (C. A. Negrato et al., 2013)

No entanto, há uma marcada variação na prevalência de DM entre subgrupos étnicos da população em geral. Factores raciais e ambientais parecem desempenhar um papel importante na DMT1, estudos genéticos demonstraram que afecta, predominantemente, caucasianos. (Bascones-Martinez et al., 2013)

Actualmente, estamos a assistir a uma epidemia global de DMT2, com um aumento exponencial no número de pessoas afetadas em todo o mundo, este aumento ocorre em paralelo com o aumento da prevalência da obesidade. (Albert et al., 2012) Isso tem implicações importantes para a prestação de serviços de saúde, bem como impactos individuais em termos de expectativa de vida, morbidade, qualidade de vida e custos de saúde. (Casanova et al., 2014)

A alta prevalência de DM tem importantes implicações sociais e financeiras, especialmente em países em desenvolvimento. Há uma necessidade, cada vez mais urgente,

dos governos implementarem políticas para diminuir os factores de risco para a DMT2, e garantir o acesso adequado ao tratamento para todas as pessoas que vivem com a doença. (Of & Care diabetes, 2018)

### **2.3 Etiologia**

A DMT1 ocorre devido à destruição auto-imune ou idiopática das células  $\beta$  no pâncreas. (C. A. Negrato et al., 2013; Of & Care diabetes, 2018) A destruição autoimune das células  $\beta$  acontece devido a predisposição genética e também está relacionada a factores ambientais que ainda se encontram mal definidos. (Of & Care diabetes, 2018)

Na DMT2, embora as etiologias específicas não sejam conhecidas, não ocorre a destruição autoimune de células  $\beta$ . A maioria, mas nem todos os pacientes com DMT2, apresentam excesso de peso ou obesidade. Pacientes que não são considerados obesos ou com sobrepeso por critérios tradicionais, podem ter um percentual aumentado de gordura corporal distribuído, predominantemente, na região abdominal. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; Of & Care diabetes, 2018)

A DMT2 resulta da interacção entre susceptibilidade genética e factores ambientais. O tecido adiposo desempenha um papel importante no desenvolvimento da resistência à insulina, sendo a obesidade considerada como o factor etiológico principal. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; Of & Care diabetes, 2018) A exposição intrauterina à hiperglicemia e à obesidade constitui um factor etiológico secundário. (Albert et al., 2012)

### **2.4 Classificação**

A classificação é importante para determinar a terapia, mas alguns indivíduos não conseguem ser claramente classificados numa única categoria no momento em que realizam o diagnóstico. Uma vez que ocorra hiperglicemia, os pacientes em todas as formas de DM estão em risco de desenvolver as mesmas complicações crónicas, embora as taxas de progressão possam diferir. (Of & Care diabetes, 2018)

Segundo a *American Diabetes Association* (Of & Carediabetes, 2018), a DM pode ser classificada nas seguintes categorias gerais:

1. Diabetes Mellitus Tipo 1 (devido à destruição auto-imune de células  $\beta$ , levando geralmente à deficiência absoluta de insulina)
2. Diabetes Mellitus tipo 2 (devido a uma perda progressiva da secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas, frequentemente devido a historial de resistência à insulina)
3. Diabetes Mellitus gestacional (DMG) (diabetes diagnosticada no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, sem história prévia da doença)
4. Tipos específicos de diabetes devido a outras causas, por exemplo, síndromes monogénicas da diabetes, doenças do pâncreas exócrino (como fibrose quística e pancreatite) e diabetes induzida por drogas ou agentes químicos (como o uso de glicocorticóides, no tratamento de HIV / AIDS ou após transplante de órgãos)

## **2.4.1 Diabetes Mellitus Tipo 1**

### **2.4.1.1 Auto-imune**

A DMT1 representa apenas 5 a 10% das pessoas com DM, anteriormente conhecida pelos termos diabetes insulino-dependente ou diabetes juvenil, descreve uma condição na qual ocorre uma falha na produção de insulina como resultado da destruição auto-imune mediada por células  $\beta$  do pâncreas. (Bascones-Martinez et al., 2013; Casanova et al., 2014; Seherawat, 2014; Of & Carediabetes, 2018)

Nesta forma de DM, a taxa de destruição de células  $\beta$  é bastante variável, sendo rápida em alguns indivíduos (principalmente bebés e crianças) e lenta em outros (principalmente adultos). Alguns pacientes, particularmente crianças e adolescentes, podem apresentar cetoacidose como primeira manifestação da doença. Outros têm hiperglicemia leve em jejum que pode mudar rapidamente para hiperglicemia grave e / ou cetoacidose na presença de infecção ou outro tipo de *stress*. Outros ainda, particularmente adultos, podem reter a função residual das células  $\beta$ , o suficiente para prevenir a cetoacidose por muitos anos. Esses indivíduos tornam-se, eventualmente, dependentes de insulina para sobreviver e correm risco

de cetoacidose. Neste último estágio da doença, há pouca ou nenhuma secreção de insulina, manifestada por níveis baixos ou indetectáveis de peptídeo C plasmático. (Seherawat, 2014; Of & Care diabetes, 2018)

A Diabetes imuno-mediada pode ocorrer em qualquer idade, mas geralmente ocorre na infância e adolescência. (Casanova et al., 2014; Seherawat, 2014; Of & Care diabetes, 2018) Os pacientes raramente são obesos com este tipo de DM, contudo a obesidade não é incompatível com o diagnóstico. (Seherawat, 2014; Of & Care diabetes, 2018)

Os pacientes com DM1 também são propensos a outros distúrbios autoimunes, como a doença de Graves, tiroidite de Hashimoto, doença de Addison, vitiligo, doença celíaca, hepatite autoimune, miastenia gravis e anemia perniciosa. (Seherawat, 2014; Of & Care diabetes, 2018)

#### **2.4.1.2 Idiopático**

Existem algumas formas de DM1 que não têm etiologia conhecida. Alguns desses pacientes têm insulino-dependência permanente e são propensos à cetoacidose, mas não apresentam evidência de autoimunidade. Apenas uma minoria de pacientes com DM1 se encontra nesta categoria, sendo mais comum entre indivíduos de origem africana e asiática.

Indivíduos com esta forma de DM1 sofrem episódios de cetoacidose e exibem graus variados de deficiência de insulina entre os episódios. A necessidade absoluta de terapia de reposição de insulina em pacientes afetados pode ir e vir. (Seherawat, 2014; Of & Care diabetes, 2018)

#### **2.4.2 Diabetes Mellitus Tipo 2**

A DM2 constitui 90-95% de todos os casos, anteriormente referida como diabetes não insulino-dependente, ou diabetes do adulto, engloba indivíduos que têm resistência à insulina e, geralmente, têm deficiência relativa de insulina. (Casanova et al., 2014; Seherawat, 2014; Of & Care diabetes, 2018)

A resistência à insulina traduz-se numa resposta reduzida das células do corpo à insulina, levando a uma capacidade reduzida de transferir glicose para fora da circulação em direcção ao interior das células. Isto leva a hiperglicemia, níveis elevados de glicose no sangue. (Casanova et al., 2014)

Pelo menos inicialmente, e muitas vezes ao longo da vida, esses indivíduos não precisam de tratamento com insulina para sobreviver. Existem provavelmente muitas causas diferentes desta forma de diabetes, embora as etiologias específicas não sejam conhecidas. (Of & Care diabetes, 2018)

A maioria dos pacientes com DMT2 é obeso, e a própria obesidade causa algum grau de resistência à insulina. Esta forma de DM pode permanecer não diagnosticada por muitos anos porque a hiperglicemia, geralmente, não é grave o suficiente para mostrar sintomas perceptíveis da doença. No entanto, devido a poder permanecer não diagnosticada por muito tempo, esses pacientes encontram-se em risco aumentado de desenvolver complicações macrovasculares e microvasculares. (Seherawat, 2014; Of & Care diabetes, 2018)

Nos estágios iniciais, a secreção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas pode ser normal, mas isso pode diminuir com o tempo, a secreção de insulina pode tornar-se defeituosa e insuficiente para compensar a resistência à insulina, levando à deficiência de insulina assim como à resistência à insulina. (Casanova et al., 2014)

O risco de desenvolver DMT2 aumenta com a idade, obesidade e falta de actividade física. (Seherawat, 2014; Of & Care diabetes, 2018) A DMT2 é, frequentemente, associada a uma forte predisposição genética. No entanto, a genética desta forma de diabetes é complexa e não está totalmente definida. (Of & Care diabetes, 2018)

### **2.4.3 Diabetes Gestacional**

A DM gestacional é uma forma de diabetes que ocorre em mulheres grávidas sem história prévia de diabetes, que desenvolvem hiperglicemia durante a gravidez. É caracterizada pela redução da secreção de insulina, bem como resistência à insulina e,

geralmente, melhora após a gravidez, embora uma pequena proporção de mulheres afetadas possa ter diabetes (geralmente tipo DMT2) após a gravidez. (Casanova et al., 2014)

## **2.5 Factores de risco**

A susceptibilidade genética é um importante factor de risco na DMT1 e, em indivíduos susceptíveis, o início da doença parece ser desencadeado por factores ambientais, como infecções virais e dieta, em vez de estar relacionado ao estilo de vida como acontece na DMT2. (Casanova et al., 2014)

A DMT2 é, frequentemente, associada a uma forte predisposição genética ou história familiar em parentes de primeiro grau, mais do que a DMT1. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; Of & Care diabetes, 2018) Além dos factores de risco genéticos para a DMT2, os factores adquiridos ou ambientais desempenham um papel importante, sendo o principal a obesidade, pois esta causa aumento da resistência à insulina. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; Casanova et al., 2014)

O risco de desenvolver DMT2 aumenta com a idade, o estilo de vida, nomeadamente falta de actividade física e, conseqüentemente, obesidade. Ocorre mais frequentemente em mulheres com história prévia de Diabetes Gestacional, naquelas com hipertensão ou dislipidemia e em certos subgrupos raciais/étnicos. (Seherawat, 2014; Of & Care diabetes, 2018)

O tabaco também parece estar associado com níveis mais elevados de HbA1c, aumentando a resistência à insulina, representando assim um factor de risco para a DM. (Weinspach et al., 2013)

## **2.6 Complicações**

O controlo glicémico é fundamental para o controlo da DM, as complicações orais e sistémicas da doença estão associadas com uma maior duração e gravidade da hiperglicemia. (Vernillo, 2003)

### **2.6.1 Oraís**

Um amplo espectro de manifestações orais foi relatado na DM. (Vernillo, 2003; Manfredi, Mccullough, Vescovi, Al-kaarawi, & Porter, 2004; Al-Maskari, Al-Maskari & Al-Sudairy, 2011)

A susceptibilidade à DP, frequentemente referida como a sexta complicação da DM, com base na alta frequência das duas doenças no mesmo paciente, é a complicação oral mais comum da diabetes. (Evanthia Lalla et al., 2004; Sima & Glogauer, 2013; Casanova et al., 2014) O paciente com DM mal controlada apresenta um risco aumentado de desenvolver DP. (Al-Maskari, Al-Maskari & Al-Sudairy, 2011) A relação bidireccional entre as duas doenças será discutida e aprofundada no próximo capítulo.

Outras consequências orais da DM podem incluir xerostomia devido à diminuição do fluxo salivar, aumento da espessura da saliva ou medicamentos, resultando num aumento do risco de cáries, infecções por candidíase e úlceras crónicas. (Ã, Polson, & Kang, 2008; Casanova et al., 2014) A causa de xerostomia em pacientes com DM ainda não é totalmente compreendida, mas pode estar relacionada com polidipsia e poliúria ou com a alteração da membrana basal das glândulas salivares. A secura constante da boca provoca irritação dos tecidos moles, o que por sua vez causa inflamação e dor. (Al-Maskari, Al-Maskari & Al-Sudairy, 2011)

Um aumento de volume das glândulas parótidas, geralmente caracterizado por um crescimento bilateral assintomático, encontra-se frequentemente presente em pacientes diabéticos. Este crescimento é geralmente seguido por disfunção salivar levando à xerostomia. (C. Negrato & Tarzia, 2010)

A saliva tem um papel importante na manutenção de uma cavidade oral saudável. A saliva é produzida pelas principais glândulas salivares (parótida, submandibular e sublingual) e numerosas glândulas salivares minor distribuídas pela cavidade oral. A disfunção salivar tem sido relatada em pacientes com DM e esta pode contribuir para a alteração da sensação gustativa na DM, assim como halitose. Foi relatado que a disfunção do paladar é mais frequente em pacientes com DM mal controlada. (Al-Maskari, Al-Maskari & Al-Sudairy, 2011)

A incidência de infecções fúngicas em pacientes com DM tem sido reconhecida há muitos anos, sendo a infecção por *Candida albicans* a mais prevalente nestes pacientes, especialmente em pacientes que fumam, usam próteses em conjunto com uma má higiene oral, têm um baixo controlo glicémico e apresentam xerostomia. (Manfredi, Mccullough, Vescovi, Al-kaarawi, & Porter, 2004; Al-Maskari, Al-Maskari & Al-Sudairy, 2011)

As lesões associadas à candidíase consistem em glossite rombóide mediana, estomatite protética, atrofia generalizada das papilas linguais, Síndrome da boca ardente e queilite angular. (Vernillo, 2003; Al-Maskari, Al-Maskari & Al-Sudairy, 2011; Lakschevitz, Aboodi, Tenenbaum, & Glogauer, 2011) A candidíase oral é uma infecção fúngica oportunista, frequentemente, associada à hiperglicemia. (Vernillo, 2003) O crescimento e a adesão de fungos podem ser aumentados pela alta concentração de glicose no sangue e na saliva, favorecendo a colonização de *Candida Albicans*. (Manfredi et al., 2004)

A relação entre DM e desenvolvimento de cáries dentárias ainda não é clara. (Manfredi et al., 2004; Al-Maskari, Al-Maskari & Al-Sudairy, 2011) Sabe-se que a capacidade tampão da saliva encontra-se diminuída em pacientes com DM, resultando num aumento da incidência de cárie dentária, especialmente em pacientes que apresentam xerostomia. (Al-Maskari, Al-Maskari & Al-Sudairy, 2011) Qualquer risco aumentado para a cárie na DM pode, é claro, reflectir concentrações elevadas de glicose na saliva e no fluido crevicular gengival de pacientes diabéticos, mas é mais provável que indivíduos com DM desenvolvam cáries como consequência de má higiene oral. (Manfredi et al., 2004)

Pacientes diabéticos mal controlados também apresentam um risco aumentado de desenvolver infecções orais agudas, como surtos recorrentes de vírus herpes simples, abscesso periodontal ou úlceras palatinas. É possível que os mesmos mecanismos patogénicos associados à maior susceptibilidade a infecções periodontais, como processo de cicatrização comprometido e diminuição da quimiotaxia e da função dos neutrófilos (PMN), possam estar relacionados com a maior probabilidade de desenvolver infecções orais agudas. Um bom controlo glicémico é a chave para reduzir o impacto de infecções. (Vernillo, 2003)

Os pacientes diabéticos apresentam um processo de cicatrização comprometido, desta forma, são mais propensos a desenvolver língua fissurada, fibroma por irritação e úlceras traumáticas. (Lakschevitz, Aboodi, Tenenbaum, & Glogauer, 2011)

É evidente que a DM tem muitas manifestações orais, e os pacientes diabéticos devem estar sobre avaliação regular da saúde oral. (Lakschevitz, Aboodi, Tenenbaum, & Glogauer, 2011) Os pacientes devem ser alertados sobre a importância da manutenção de um bom controle glicémico, pois encontra-se directamente relacionado com a redução da ocorrência de complicações. (Vernillo, 2003) A promoção de uma cavidade oral saudável é fundamental. (Al-Maskari, Al-Maskari & Al-Sudairy, 2011)

### **2.6.2 Sistémicas**

A DMT1 e a DMT2 apesar de corresponderem a diferentes mecanismos patogénicos, apresentam complicações a longo prazo de natureza semelhante e estas representam as principais causas de morbilidade e mortalidade. (Bascones-Martinez et al., 2013) A hiperglicemia crónica provoca danos em diferentes órgãos, incluindo o coração, olhos, rins, nervos e sistema vascular. (Albert et al., 2012; Pranckeviciene et al., 2014)

A cetoacidose diabética é uma grave complicação metabólica aguda causada por falta de insulina efectiva. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; ã et al., 2008) É a principal causa de morte em crianças com DMT1 e desenvolve-se em situações de *stress* fisiológico, como infecção, trauma, enfarte do miocárdio ou cirurgia, e quando os pacientes não cumprem o tratamento necessário. Apesar de mais frequente em pacientes DMT1, pode ocorrer em pacientes DMT2 sobre *stress* severo. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007)

As complicações crónicas macrovasculares da DM, também denominadas de doenças cardiovasculares, são como o nome indica alterações nos grandes vasos e atingem o coração (enfarte agudo do miocárdio), o cérebro (AVC) e os membros inferiores (doença vascular periférica), ocorrendo tanto na DMT1 como na DMT2. (C. Negrato & Tarzia, 2010; Tschiedel, 2014) O risco de doença cardiovascular está, acentuadamente, aumentado em pacientes com DM, e é a principal causa de mortalidade nestes indivíduos, causando cerca de 80% das mortes relacionadas com a DM. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; Tschiedel, 2014)

As complicações microvasculares crónicas características da DM são a retinopatia diabética, nefropatia diabética e a neuropatia diabética. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; Tschiedel, 2014)

A retinopatia diabética é a causa mais frequente de novos casos de cegueira entre adultos, com idades entre os 20 e os 74 anos, a duração da DM é provavelmente o maior preditor para o desenvolvimento e progressão de retinopatia. A nefropatia diabética ocorre em 20 a 40% dos pacientes com DM e é a principal causa de doença renal terminal. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; C. Negrato & Tarzia, 2010) A neuropatia é caracterizada como a disfunção dos nervos periféricos (Tschiedel, 2014) e representa um risco aumentado de úlceras no pé, articulações de Charcot e amputações. (C. Negrato & Tarzia, 2010)

## **2.7 Sinais e Sintomas**

Os sinais e sintomas clássicos da DM são poliúria, polidipsia e polifagia (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; ã et al., 2008) no entanto, podem estar presentes outros sintomas, ilustrados na tabela seguinte. (Silbernagl & Lang, 2006; Brian L. Mealey & Ocampo, 2007)

<b>Sinais e Sintomas de diabetes não diagnosticada:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Poliúria (produção excessiva de urina);</li><li>• Polidipsia (excessiva sensação de sede);</li><li>• Polifagia (fome excessiva);</li><li>• Perda de peso inexplicável;</li><li>• Alterações na visão;</li><li>• Fadiga e fraqueza;</li><li>• Irritabilidade;</li><li>• Náuseas;</li><li>• Xerostomia;</li><li>• Desidratação;</li><li>• Sonolência;</li><li>• Respiração acidótica;</li><li>• Hálito cetônico;</li><li>• Cetoacidose (associada a hiperglicemia grave, ocorre principalmente na DMT1);</li></ul>

Realizado apartir de (Silbernagl & Lang, 2006; Brian L. Mealey & Ocampo, 2007)

O aparecimento da DMT1 é geralmente bastante abrupto quando comparado com a DMT2. Se houver deficiência aguda de insulina, como ocorre com frequência na DMT1, os sinais e sintomas desenvolvem-se rapidamente. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007) Pacientes com DMT1, geralmente, apresentam níveis acentuadamente elevados de glicose no sangue, e aproximadamente, um terço é diagnosticado com cetoacidose grave. (Of & Care diabetes, 2018)

Os pacientes com DMT2 são tipicamente obesos, podem ser inicialmente assintomáticos ou podem apresentar sintomas de poliúria e polidipsia. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007)

Como a hiperglicemia se desenvolve gradualmente e, em estágios iniciais, muitas vezes não é grave o suficiente para se notar os sintomas clássicos da doença ou estes não são

precisos, a DM2 pode permanecer não diagnosticada por muitos anos (Of & Care diabetes, 2018), sendo que estes pacientes podem ter complicações diabéticas significativas, mesmo no momento do diagnóstico inicial. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007)

## 2.8 Diagnóstico

As concentrações de glicose no sangue numa pessoa saudável são, normalmente, mantidas dentro de um intervalo estreito, tipicamente entre 70 e 120 mg/dL. (Bascones-Martinez et al., 2013) Já os valores de HbA1c (hemoglobina glicada) são, tipicamente, em torno de 5,5% (37 mmol / mol). (Casanova et al., 2014)

O diagnóstico da DM é estabelecido de acordo com os níveis de glicose plasmática ou hemoglobina glicada (HbA1c), utilizando qualquer um dos seguintes critérios: (Of & Care diabetes, 2018)

1. Paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crises hiperglicémicas com uma concentração ocasional de glicose plasmática maior ou igual a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) a qualquer hora do dia, independentemente do tempo decorrido desde a última refeição.
2. Glicemia plasmática (GP) em jejum maior ou igual a 126 mg/dL (7.0 mmol/L), isto é, após 8 ou mais horas sem ingestão calórica.
3. Glicemia plasmática (GP) de 200 mg/dL (11.1 mmol/L), 2h após o teste de tolerância oral à glicose de acordo com o protocolo da *World Health Organization* (carga de glicose equivalente a 75g de glicose dissolvida em água).
4. Níveis de Hemoglobina Glicada (HbA1c) superiores ou iguais a 6,5% (48 mmol/mol).

A menos que haja um diagnóstico clínico claro (por exemplo, paciente em crise hiperglicémica ou com sintomas clássicos de hiperglicemia e glicose plasmática aleatória superior ou igual a 200 mg / dL (11,1 mmol / L), é necessário um segundo teste para a confirmação do diagnóstico. (Of & Care diabetes, 2018)

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>SAUDÁVEL</b>	<b>PRÉ-DIABÉTICO</b>	<b>DIABÉTICO</b>
<b>GP em jejum</b>	< 100 mg/dL (5.6 mmol/L)	100 mg/dL (5.6 mmol/L) – 125 mg/dL (6.9 mmol/L)	≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L)
<b>GP-2H</b>	< 140 mg/dL (7.8 mmol/L)	140 mg/dL (7.8 mmol/L) – 199 mg/dL (11.0 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
<b>A1c</b>	< 5,7% (39 mmol/mol)	5,7% (39 mmol/mol) – 6,4% (47 mmol/mol)	≥ 6,5% (48 mmol/mol)

Realizado apartir de (Of & Care diabetes, 2018)

"Pré-diabetes" é o termo usado para indivíduos cujos níveis de glicose não respondem aos critérios para diabetes, mas são demasiado altos para serem considerados normais e têm, portanto, um alto risco de vir a desenvolver a doença. Pré-diabetes encontra-se associada a obesidade (principalmente abdominal ou visceral) e hipertensão. (Of & Care diabetes, 2018)

## **2.9 Controlo**

Como a melhoria do controlo glicémico está associada a uma redução importante no risco de complicações diabéticas, é importante assegurar níveis de glicose normais ou quase normais. Existem diferentes ferramentas para determinar o nível de controlo glicémico, mas uma margem glicémica segura deve ser considerada para cada paciente, levando em consideração condições médicas coexistentes, idade do paciente e capacidade de seguir um programa de tratamento. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007)

### **2.9.1 HbA1c**

Numerosas proteínas no corpo são capazes de ser glicadas. A hemoglobina glicada (HbA1c) é formada continuamente nos eritrócitos como um produto da reacção não enzimática entre a proteína da hemoglobina, que transporta moléculas de oxigénio e glicose. A ligação da glicose à hemoglobina é altamente estável, desta forma, a hemoglobina

permanece glicada pela vida útil do eritrócito, aproximadamente  $123 \pm 23$  dias. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007)

O nível de controlo glicémico é avaliado rotineiramente pela medição da hemoglobina glicada (HbA1c) no sangue (Casanova et al., 2014). A medição da HbA1c é de grande valor clínico e reflete com precisão a concentração média de glicose no sangue nos últimos 1 a 3 meses, com níveis mais elevados de glicose no sangue reflectidos por valores mais altos de HbA1c. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007)

Numa pessoa não diabética, a HbA1c é tipicamente em torno de 5,5% (37 mmol / mol). Em pessoas com diabetes, os níveis de HbA1c  $<7,0\%$  (53 mmol / mol) normalmente indicam um bom controlo glicémico. (Casanova et al., 2014) O valor alvo de HbA1c recomendado para pessoas com DM é  $<7,0\%$ , contudo atingir esse objetivo é difícil, um estudo mostrou que apenas 36% das pessoas com DM2 atingiram esse valor. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007) Níveis de 8-9% (64-75 mmol / mol) ou superiores indicam baixo controlo glicémico. (Casanova et al., 2014)

Geralmente, recomenda-se que o teste de HbA1c seja realizado pelo menos duas vezes por ano em pacientes que estejam a cumprir o tratamento proposto e, a cada três meses em pacientes que não estejam a atingir os objectivos glicémicos recomendados. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007)

As complicações da DM estão intimamente ligadas com o nível de controlo glicémico, e tem sido demonstrado que cada redução de 1% na HbA1c se encontra associada a reduções mensuráveis no risco de complicações da doença, uma redução de 21% nas mortes relacionadas à diabetes, 14 % de redução para enfarte do miocárdio e uma redução de 37% para as complicações microvasculares da DM. Portanto, é extremamente importante trabalhar com os pacientes para otimizar o seu controlo glicémico. (Casanova et al., 2014)

## **2.10 Tratamento**

O tratamento da Diabetes Mellitus inclui, não só, a normalização da glicemia, mas também intervenções para prevenir o início de complicações ou a sua progressão. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007)

### **2.10.1 Diabetes Mellitus Tipo 1**

Muitos pacientes com DMT1 não desenvolvem complicações sérias a longo prazo se, no entanto, os seus níveis de glicose no sangue estiverem particularmente bem controlados. A condição é tipicamente vigiada pelo controlo glicémico e pela terapia com insulina exógena. (Casanova et al., 2014)

### **2.10.2 Diabetes Mellitus Tipo 2**

O tratamento da DMT2 geralmente envolve combinações de mudança do estilo de vida, perda de peso, alteração da dieta e terapia farmacológica com hipoglicemiantes orais e, em casos graves, injeções de insulina. (Casanova et al., 2014) Pelo menos inicialmente, e muitas vezes ao longo da vida, esses indivíduos podem não necessitar de tratamento com insulina para sobreviver. (Of & Care diabetes, 2018)

A resistência à insulina pode melhorar com a redução de peso e / ou tratamento farmacológico da hiperglicemia, mas raramente é restabelecida ao normal. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; Of & Care diabetes, 2018)

Em pacientes com DMT2 e obesidade, a perda de peso mostrou melhorar o controlo glicémico e reduziu a necessidade de medicamentos hipoglicemiantes. Contudo, estas melhorias no controlo glicémico, têm maior probabilidade de ocorrer na fase inicial da doença, quando a resistência à insulina associada com a obesidade causou disfunção reversível das células  $\beta$ , mas a capacidade secretora da insulina permanece relativamente preservada. (Of & Care diabetes, 2018)

Quando a intervenção no estilo de vida, por si só, não é suficiente para alcançar os níveis glicémicos desejados, deve ser introduzida terapia farmacológica, sendo esta baseada nos valores de HbA1c do paciente. (Of & Care diabetes, 2018)

Quando os valores de HbA1c são inferiores a 9%, é considerada monoterapia com metformina como primeira linha. Se os níveis de controlo glicémico não forem atingidos

após 3 meses, deve considerar-se terapia combinada com metformina e outro agente. (Of & Carediabetes, 2018)

Quando os valores de HbA1c são superiores ou igual a 9%, deve iniciar-se logo a terapia combinada dupla e, se os níveis de controlo glicémico não forem atingidos após 3 meses, deve ser considerada o acréscimo de mais um agente. Se ainda assim, os níveis de controlo glicémico não forem alcançados após 3 meses, a insulina acaba por, eventualmente, ser incluída ao tratamento. (Of & Carediabetes, 2018)

Já em valores superiores ou igual a 10%, com glicose no sangue superior ou igual a 300 mg / dL e paciente marcadamente sintomático, deve ser considerada terapia combinada com insulina. (Of & Carediabetes, 2018)

A cirurgia metabólica deve ser considerada como uma opção para adultos obesos com DMT2 e IMC entre 30,0–34,9 kg/m<sup>2</sup> se, mesmo após a terapia farmacológica ideal, for impossível controlar a hiperglicemia. (Of & Carediabetes, 2018)

## 2.11 Prevenção

Ainda não existem evidências científicas sobre a prevenção da DMT1. Os estudos têm-se focado na modulação do sistema imunológico, mas sem sucesso. (Albert et al., 2012)

A Prevenção da DMT2 traduz-se na implementação de um estilo de vida saudável. Vários estudos demonstraram que uma intervenção intensiva no estilo de vida, com prática regular de exercício físico, redução da ingestão calórica e consequente perda de peso, pode reduzir drasticamente a incidência de DMT2. (Li et al., 2008; Prevention, 2015) Os programas de prevenção da DM mostraram ter sucesso na redução do risco de DMT2. (Weinspach et al., 2013)

De acordo com a *American Diabetes Association*, a terapia com metformina para prevenção da DMT2 deve ser ponderada naqueles com pré-diabetes, especialmente em pacientes com um IMC (índice de massa corporal) superior a 35 kg / m<sup>2</sup>, com idade superior a 60 anos e mulheres com história prévia de DM gestacional. (Of & Carediabetes, 2018) Também devem ser considerados programas de apoio e educação para pessoas com alto risco

de desenvolverem a doença, de forma a desenvolverem e manterem comportamentos que possam prevenir ou retardar o desenvolvimento da mesma. (Of & Care diabetes, 2018)

De acordo com William C. Knowler, a prevenção da DMT2 requer uma abordagem multidisciplinar, pois sendo uma doença que afecta variados sistemas de órgãos, prevenir e tratar as complicações da doença requer a colaboração entre muitos profissionais de saúde, incluindo os de saúde oral. (Albert et al., 2012)

### **3. Relação Bidireccional entre Diabetes Mellitus e Periodontite**

#### **3.1 Diabetes como factor de risco para a Periodontite**

A DM foi, inequivocamente, confirmada como um importante factor de risco para a periodontite. (Khader, Dauod, El-Qaderi, Alkafajei, & Batayha, 2006; Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; Chávarry et al., 2009; Fernandes et al., 2009; Evanthia Lalla & Papapanou, 2011; Lakschevitz et al., 2011; Chapple & Genco, 2013; Chee et al., 2013; Sima & Glogauer, 2013) Os pacientes diabéticos, em comparação com os não diabéticos, apresentam um risco três vezes superior de desenvolver periodontite. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; Preshaw et al., 2012; Casanova et al., 2014)

A maioria das pesquisas concentrou-se na DMT2, provavelmente por ambas as doenças se manifestarem numa idade mais avançada. (P M Preshaw et al., 2012) Contudo, a DMT1 parece ter um efeito semelhante no risco de periodontite. (LALLA et al., 2006; Evanthia Lalla et al., 2007; Preshaw et al., 2012; C. A. Negrato et al., 2013; Casanova et al., 2014) Todos os pacientes com DM, incluindo crianças e adultos jovens, devem ser considerados em risco aumentado. (LALLA et al., 2006; Evanthia Lalla et al., 2007; Preshaw et al., 2012)

A duração da DM é considerada um factor importante quando se trata da susceptibilidade de desenvolver DP e outras complicações sistémicas, mas o controlo glicémico é um dos principais mecanismos etiológicos associados com a destruição periodontal verificada nestes pacientes. (Botero et al., 2012)

##### **3.1.1 Impacto do controlo glicémico**

Os benefícios do controlo glicémico em pacientes com DM na prevenção de complicações têm sido extensivamente relatados na literatura, variados estudos sobre DMT1 e DMT2 demonstraram que um bom controlo glicémico reduz o risco de complicações micro e macrovasculares e retarda a progressão de retinopatia, nefropatia e neuropatia nestes pacientes. (Sima & Glogauer, 2013; Casanova et al., 2014)

O mesmo acontece no periodonto, a magnitude do aumento do risco de DP encontra-se dependente do nível do controlo glicémico. As evidências científicas sugerem que pacientes diabéticos com níveis aumentados de HbA1c estão correlacionados com uma maior prevalência, severidade e progressão de DP, comparativamente com pacientes com DM controlada ou indivíduos saudáveis, independentemente da composição similar em biofilmes subgingivais. (G. W. Taylor, 2001; Soskolne & Klinger, 2001; Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; G. W. Taylor & Borgnakke, 2008; Demmer et al., 2010; Lakschevitz et al., 2011; J. J. Taylor, Preshaw, & Lalla, 2013; Sanz et al., 2017; Shapira, 2017)

Um grande estudo populacional realizado nos EUA, constatou que adultos DMT2 com mau controlo glicémico (HbA1C > 9%) tiveram uma prevalência, significativamente, maior de periodontite severa comparativamente com aqueles sem DM. Por outro lado, pacientes com a DM bem controlada não apresentavam aumento significativo no risco de periodontite. (Tsai et al., 2002) De igual forma, outro estudo investigou afro-americanos de Gullah, uma população com alta prevalência de DMT2, onde se concluiu que os pacientes com um controlo glicémico fraco apresentavam uma progressão mais acelerada de DP em comparação com pacientes com DM controlada. (Bandyopadhyay, Marlow, Fernandes, & Leite, 2010)

Outros estudos realizados com pacientes DMT1, constataram que um mau controlo glicémico estava relacionado com uma maior perda de inserção periodontal e osso alveolar, comparativamente com pacientes bem controlados ou não diabéticos, mesmo em idades jovens. (Tervonen et al., 2000; E. Lalla et al., 2007) Da mesma forma, um estudo recente relatou um alto risco de incidência de DP em pacientes com DMT1 e DMT2 com níveis de glicemia não controlados, estes pacientes apresentavam maior perda de inserção assim como perda dentária. (Botero et al., 2012)

Sabe-se que a magnitude do aumento do risco de periodontite depende, portanto, do nível de controlo glicémico, assim como o risco de todas as complicações da DM. Desta forma, na DM bem controlada com HbA1c de cerca de 7% (53 mmol/mol) ou inferior, parece haver pouco efeito da doença no risco de Periodontite. (Fernandes et al., 2009; Deshpande et al., 2010; Casanova et al., 2014)

### 3.2 Periodontite como factor de risco para a Diabetes Mellitus

Recentemente, tem-se dado especial importância à relação "bidireccional" entre a Diabetes Mellitus e a Periodontite. Segundo evidências científicas, a DM não é apenas um factor de risco para a periodontite, como também a periodontite parece ter um efeito negativo sobre o controlo glicémico. (G. W. Taylor, 2001; Chee et al., 2013; P M Preshaw et al., 2012; Sanz et al., 2017) A periodontite severa encontra-se associada a níveis séricos, significativamente, elevados de HbA1C em pessoas com e sem DM. (Borgnakke et al., 2013; Chapple & Genco, 2013; Chee et al., 2013)

A primeira evidência para apoiar o impacto da periodontite sobre a DM, foi reconhecida após estudos da Comunidade Indígena do Rio Gila, uma população de nativos americanos com alta prevalência de DM. Notou-se que a periodontite severa estava associada a um risco aumentado de mau controlo glicémico (HbA1c > 9,0%, 75 mmol/mol) num *follow up* mínimo de dois anos, apresentando 6 vezes mais probabilidade de pior controlo glicémico, sugerindo que a periodontite poderia estar a comprometer o controlo da DM. (Preshaw et al., 2012; Bascones-Martinez et al., 2013; Casanova et al., 2014)

Um estudo recente mostrou que pacientes com DMT2 com DP moderada a severa apresentam níveis, significativamente, mais altos de HbA1c, quando comparados a diabéticos DMT2 com DP leve, sugerindo que o efeito da DP no controlo metabólico em pacientes DMT2 pode ser relacionado com a gravidade da DP também. (Auyeung, Wang, Lin, Hsieh, & Lee, 2012)

Existem fortes evidências científicas para associar a periodontite com um mau controlo glicémico na DMT2, contudo para a DMT1 as evidências são insuficientes (existe apenas um estudo clínico até à data). (Sanz et al., 2017)

#### 3.2.1 Impacto da Periodontite nas complicações diabéticas

De acordo com a evidência científica, a gravidade da periodontite encontra-se correlacionada com a prevalência e severidade de complicações diabéticas não-orais, incluindo retinopatia, neuropatia diabética, proteinúria e complicações cardiovasculares.

(Deshpande et al., 2010; Preshaw et al., 2012; Chapple & Genco, 2013; Casanova et al., 2014)

Segundo uma revisão sistemática de Borgnakke et al, parece existir uma relação directa entre a gravidade da periodontite e complicações cardio-renais da DM. (Borgnakke et al., 2013).

Um dos primeiros estudos que estabeleceu a correlação entre periodontite e aumento de complicações diabéticas foi realizado na Suécia com um *follow up* de 6 anos. Neste estudo comparou-se dois grupos com DMT1, um com pacientes que apresentavam periodontite severa e outro com pacientes que apresentavam DP leve ou não apresentavam DP. E constatou-se maior prevalência de proteinúria e complicações cardiovasculares, incluindo AVC, ataque isquémico transitório, enfarte agudo do miocárdio, angina de peito e claudicação intermitente nos pacientes com periodontite severa em comparação com o grupo de controlo. Parece, portanto, existir uma associação entre doença renal, complicações cardiovasculares e periodontite severa. (Thorstensson, Kuylentiema, & Hugoson, 1996)

De acordo com um estudo mais recente da população Indígena do Rio Gila com DMT2, as incidências de macroalbuminúria foram 2,0; 2,1; e 2,6 vezes maiores naqueles com periodontite moderada, periodontite severa ou desdentados, respectivamente, em comparação com indivíduos com periodontite leve ou sem periodontite. As incidências de Doença Renal Terminal (DRT) foram 2,3; 3,5 e 4,9 vezes mais altas para aqueles com periodontite moderada, severa ou desdentados, respectivamente. Assim, pacientes com periodontite e pacientes edêntulos suscitarão o desenvolvimento de nefropatia e DRT. (Shultis et al., 2007)

Em relatos anteriores a este estudo, 72% da perda dentária nessa população teria sido atribuída à periodontite, e, como tal, em pacientes edêntulos a periodontite foi reconhecida como a causa de perda dentária e estes foram considerados como tendo a manifestação mais severa da doença. (Shultis et al., 2007)

O tratamento periodontal assim como a extração dentária em casos severos, reduz os níveis de proteína C-reativa (PCR) e outros marcadores inflamatórios. Contudo, acredita-se que nos indivíduos desdentados os efeitos potencialmente prejudiciais da inflamação

sistêmica na função renal podem ocorrer durante o período de infecção periodontal activa e acumular-se durante a vida do indivíduo. (Shultis et al., 2007)

Os mesmos investigadores do estudo anterior, também observaram o efeito da periodontite na mortalidade cardiorenal (Doença Cardíaca Isquémica e Nefropatia Diabética combinadas), constatando que indivíduos diabéticos com periodontite severa apresentaram um risco 3,2 vezes maior de mortalidade cardio-renal, após um *follow up* de 11 anos, em comparação com indivíduos que não tinham DP, com DP leve ou DP moderada. (Saremi et al., 2005)

De acordo com evidências emergentes, a gravidade da periodontite também se correlaciona, significativamente, com a gravidade de retinopatia diabética e com o aumento de ulcerações no pé neuropático. (Sanz et al., 2017)

Resumidamente, a maioria dos estudos relata uma associação positiva entre periodontite severa e risco aumentado de complicações diabéticas. (Deshpande et al., 2010; Sanz et al., 2017) Estas observações confirmam o relatado anteriormente por G. Taylor & Burt em 2001, ou seja, quanto maior a severidade de DP em pacientes diabéticos maior o risco de um controlo glicémico inadequado.

### **3.2.2 Impacto da Periodontite na incidência de diabetes**

Existem fortes evidências de uma associação entre periodontite e o estado glicémico de pacientes que não apresentam DM. (Borgnakke et al., 2013; Chapple & Genco, 2013; Graziani, Gennai, Lillo, & Petrini, 2017; Sanz et al., 2017) Pessoas com periodontite apresentam uma diferença de 0,29% nos níveis de HbA1c, comparativamente com pacientes que apresentam uma boa saúde periodontal. (Graziani, Gennai, Lillo, & Petrini, 2017; Sanz et al., 2017)

Em 2011, pouco se conhecia sobre a influência de periodontite na incidência de DMT2. (Lalla & Papapanou, 2011) Contudo, observou-se um importante aumento dos estudos posterior a essa data. (Graziani, Gennai, Lillo, & Petrini, 2017)

Segundo a revisão sistemática e meta-análise por Graziani et al (que incluiu seis estudos realizados nos EUA, Japão e Taiwan, com uma amostra total de 77.716 participantes) pacientes com periodontite severa são caracterizados por níveis de HbA1c mais elevados e apresentam um risco aumentado em 29% de desenvolver DMT2, comparativamente com pacientes periodontalmente saudáveis. (Graziani et al., 2017)

Apesar da maioria dos estudos terem sido conduzidos em populações asiáticas, os resultados parecem, suficientemente, fortes para afirmar que os indivíduos afectados pela DP apresentam maior probabilidade de desenvolver DMT2, quando comparados aos não afectados pela doença. (Graziani et al., 2017) Dada a alta prevalência de Periodontite e o facto de esta poder ser facilmente diagnosticada e tratada, a melhoria da saúde periodontal poderá ter implicações potencialmente importantes para a saúde pública. (Sanz et al., 2017)

No entanto, é importante referir que os dados apresentados são muito recentes e até à data existe apenas uma revisão sistemática e meta-análise sobre a incidência de DMT2, portanto, evidências adicionais são necessárias para reforçar o referido por Graziani et al.

### **3.3 Mecanismos patogénicos que interligam a Diabetes Mellitus e a Periodontite**

Vários estudos têm tentado relacionar a DM e a DP e os possíveis mecanismos envolvidos, nas últimas duas décadas. (Sima & Glogauer, 2013) Muitos desses mecanismos compartilham características comuns com os envolvidos nas complicações clássicas da DM, como retinopatia, nefropatia, neuropatia, doenças macrovasculares e cicatrização alterada. (Mirza, Syed, Izhar, & Khan, 2010; Pranckeviciene et al., 2014; Stanko & Izakovicova Holla, 2014) No entanto, o periodonto difere de outros tecidos e órgãos, pois este é um alvo constante do biofilme bacteriano. (Stanko & Izakovicova Holla, 2014)

Um sistema imunitário desregulado é o centro da patogénese da DM e das complicações associadas à doença. (J. J. Taylor et al., 2013)

A DMT2 e as condições associadas, como a obesidade, estão relacionadas a várias alterações fisiológicas, nutricionais e metabólicas, incluindo hiperglicemia, produção de produtos finais de glicação avançada (AGEs), hiperlipidemia e aumento dos adipócitos. Estas

alterações têm várias consequências, incluindo a desregulação imunitária que é manifestada por um estado hiper-inflamatório de longa duração, assim como uma limitação na resolução da inflamação. (Chee et al., 2013; Taylor, Preshaw, & Lalla, 2013)

A obesidade constitui um estado inflamatório crónico de baixo grau, causando a activação crónica do sistema imunitário inato. O aumento do IMC está associado ao aumento dos adipócitos. Os adipócitos têm uma elevada actividade metabólica, estes produzem e libertam adipoquinas, nomeadamente leptina, IL-6 e TNF- $\alpha$ , que apresentam propriedades pró-inflamatórias. (B L Mealey & Oates, 2006; P M Preshaw et al., 2012; Chee et al., 2013; Prankeviciene, Siudikiene, Ostrauskas, & Machiulskiene, 2014)

As adipoquinas também podem contribuir para a susceptibilidade de desenvolver periodontite em pacientes com DM, nomeadamente as propriedades pró-inflamatórias da leptina que podem aumentar a inflamação periodontal em pessoas obesas e/ou com DMT2. (P M Preshaw et al., 2012)

Alterações sistémicas nos níveis de citocinas pró-inflamatórias são determinantes na patogénese de DMT2 e estão directamente relacionadas com a resistência à insulina e com a apoptose das células  $\beta$  pancreáticas levando à deficiência de insulina e, conseqüentemente, à progressão da doença. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; J. J. Taylor et al., 2013; Weinspach et al., 2013; X. Zhou, Zhang, Liu, Zhang, & Li, 2014) O aumento dos níveis de citocinas também são críticas no desenvolvimento da DMT1. (Taylor et al., 2013; Casanova et al., 2014)

A maioria dos estudos tem-se concentrado em possíveis explicações para o aumento da prevalência e gravidade da Periodontite em pacientes com DM. (Lalla & Papapanou, 2011; Sima & Glogauer, 2013) Esses resultados serão revisados primeiro, seguidos pelo possível efeito da infecção periodontal sobre a DM.

### **3.3.1 O impacto da Diabetes Mellitus na patogénese da Periodontite**

A grande parte dos estudos relacionados com o efeito da DM na patogénese da DP focou-se na DMT2. Segundo a evidência científica, a hiperglicemia em pacientes mal

controlados aumenta a resposta pró-inflamatória no periodonto. (Fernandes et al., 2009; Lakschevitz et al., 2011; Taylor et al., 2013; Weinspach et al., 2013; Casanova et al., 2014; Sanz et al., 2017)

A DM afecta variadas propriedades biológicas incluindo a função celular de variadas células (leucócitos, fibroblastos e osteoclastos), as citocinas pró-inflamatórias e a relação RANKL/OPG. (J. J. Taylor et al., 2013; Shapira, 2017) De acordo com a evidência, estas alterações são mediadas pelo estado hiperglicémico e pela acumulação de AGEs nos tecidos periodontais. (Shapira, 2017)

A actividade neutrofílica deficiente e uma resposta imuno-inflamatória exagerada, ao biofilme subgingival, resulta numa maior secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  e, conseqüentemente, numa destruição periodontal mais rápida e severa. (Fernandes et al., 2009; Lakschevitz et al., 2011; Taylor et al., 2013; Weinspach et al., 2013; Casanova et al., 2014; Sanz et al., 2017)

A alteração na função das células inflamatórias (macrófagos, neutrófilos e monócitos) modifica a resposta imunoinflamatória do hospedeiro. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; Stanko & Izakovicova Holla, 2014) Essas células constituem a primeira linha de defesa e a inibição da sua função pode impedir a destruição de bactérias na bolsa periodontal, aumentando assim a destruição periodontal. As respostas imunoinflamatórias encontram-se desreguladas em pessoas com DM. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007)

### **3.3.1.1 Actividade Neutrofílica Deficiente**

Os neutrófilos são o componente celular mais abundante do sistema imunitário e, como tal, têm um papel importante na manutenção da saúde oral. Aceita-se que a virulência bacteriana na cavidade oral seja controlada, em parte, pelo influxo constante de neutrófilos, que migram para a mesma a partir dos tecidos periodontais. (Fernandes et al., 2009; Lakschevitz et al., 2011)

Os estudos demonstraram, consistentemente, defeitos na actividade dos neutrófilos polimorfonucleares (PMN) em pacientes com DM, incluindo quimiotaxia prejudicada e

redução da actividade fagocítica. Essas deficiências aumentam o risco de infecções dos pacientes diabéticos, incluindo as do periodonto permitindo que as bactérias persistam na bolsa periodontal e aumentem, significativamente, a destruição periodontal. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; Fernandes et al., 2009; Deshapande et al., 2010; Lakschevitz et al., 2011; Preshaw et al., 2012; Chee et al., 2013; Sima & Glogauer, 2013; Weinspach et al., 2013; Pranckeviciene et al., 2014; Stanko & Izakovicova Holla, 2014)

Os PMNs requerem energia para funcionar e esses defeitos podem estar relacionados com as alterações metabólicas que ocorrem na DM. Pacientes diabéticos com periodontite severa mostraram ter quimiotaxia deprimida de PMN em comparação com indivíduos diabéticos com periodontite leve, bem como apoptose de PMN defeituosa, o que pode levar ao aumento da retenção de PMNs no tecido periodontal, levando a mais destruição tecidual pela libertação contínua de metaloproteinases da matriz (MMPs) e espécies reactivas de oxigênio (ROS). (Lakschevitz et al., 2011; P M Preshaw et al., 2012)

### **3.3.1.2 Resposta Hiper-Inflamatória**

A evidência para um estado hiper-inflamatório diabético é apoiada por um grupo crescente de pesquisas. (Lakschevitz et al., 2011; Shapira,2017) Tanto a DMT1 como a DMT2 estão associadas a níveis elevados de marcadores sistémicos de inflamação. (Preshaw et al., 2012; Casanova et al., 2014; Stanko & Izakovicova Holla, 2014)

Embora os neutrófilos sejam, frequentemente, hipofuncionais na DM, estes pacientes podem ter um fenótipo de monócitos/macrófagos hiper-responsivos ao LPS de bactérias periodontais, resultando num aumento significativo da produção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; Deshapande et al., 2010; Chee et al., 2013; J. J. Taylor et al., 2013; Pranckeviciene et al., 2014; Stanko & Izakovicova Holla, 2014)

A DM, nomeadamente os níveis descontrolados de HbA1c, aumentam a inflamação nos tecidos periodontais, com níveis mais elevados de mediadores inflamatórios, como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF $\alpha$ , produzidos pelos monócitos e macrófagos em resposta aos patógenos periodontais, o que pode aumentar a destruição tecidual do hospedeiro. (B L Mealey & Oates,

2006; Deshpande et al., 2010; Chapple & Genco, 2013; Chee et al., 2013; J. J. Taylor et al., 2013; Weinspach et al., 2013; Casanova et al., 2014; Shapira, 2017)

Os monócitos do sangue periférico de indivíduos com DM, demonstram uma produção aumentada de TNF- $\alpha$  em resposta a antígenos do patógeno periodontal anaeróbio Gram-negativo, *Porphyromonas gingivalis*, em comparação com monócitos de pessoas sem DM (P M Preshaw et al., 2012; Stanko & Izakovicova Holla, 2014), sugerindo tanto uma hiper-responsividade local como sistémica. (Casanova et al., 2014) O controlo glicémico tem sido relatado como um importante determinante dessa resposta. (Mealey & Oates, 2006)

Uma comparação de pacientes DMT2 bem controlados e mal controlados com controlos sistemicamente saudáveis, constatou que os níveis gengivais de IL-1 $\beta$  foram, significativamente, maiores nos diabéticos pouco controlados, com valores altos de HbA1c. ((Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; Andriankaja et al., 2009; Lakschevitz et al., 2011)

Salvi et al, compararam os níveis de biomarcadores do fluído crevicular gengival e a distribuição microbiana em amostras de biofilme bacteriano de indivíduos com DMT1, versus indivíduos saudáveis sem DM durante a gengivite experimental. Os níveis médios de biomarcadores do fluído crevicular gengival para IL-1 $\beta$  e MMP-8 foram, significativamente, mais elevados em indivíduos com DMT1 em comparação com indivíduos saudáveis durante a gengivite experimental, não resultando de diferenças no índice de placa ou na composição microbiana. (Salvi et al., 2010) Independentemente do índice de placa bacteriana, pacientes diabéticos apresentam uma maior prevalência de gengivite do que indivíduos saudáveis, sugerindo um impacto directo da DM na resposta imunitária local ao biofilme bacteriano. (Sima & Glogauer, 2013)

Embora a IL-1 $\beta$  tenha um papel essencialmente protector como uma citocina pró-inflamatória, a superexpressão pode resultar na destruição do tecido. De acordo com este conceito, os níveis significativamente mais elevados de IL-1 $\beta$  medidos em indivíduos com periodontite activa (independentemente do seu estado diabético) foram associados a uma DP mais severa. (Lakschevitz et al., 2011)

Vários estudos relataram níveis aumentados de TNF- $\alpha$  em mulheres obesas em comparação com controlos de peso saudáveis. Esses estudos sugerem que os tecidos adiposos

em pacientes DMT2 podem produzir TNF- $\alpha$ , como referido anteriormente, o que pode aumentar a gravidade da DP. Semelhante à IL-1 $\beta$ , o TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória que demonstrou estar envolvida na destruição do tecido periodontal, estimulando a produção de collagenases e a reabsorção óssea. (Lakschevitz et al., 2011) Evidências científicas de estudos em animais suportam o papel do TNF- $\alpha$  na periodontite, tanto na DMT1 como na DMT2. (Shapira, 2017)

### 3.3.1.3 Produtos finais da glicação avançada (AGEs)

O estado hiperglicémico na DM conduz à formação irreversível de AGEs que podem ter efeitos pró-inflamatórios e pró-oxidantes directos nas células. (Chee et al., 2013; J. J. Taylor et al., 2013; Shapira, 2017) Os AGEs resultam da glicação de proteínas teciduais e são, normalmente, usados como um indicador para o controlo diabético, sendo conhecidos por desempenhar um papel importante em várias vias patológicas na DM. Sugere-se que os AGEs também possam contribuir para o desenvolvimento e progressão da DP nestes pacientes. (Fernandes et al., 2009; Deshapnde et al., 2010; Lakschevitz et al., 2011; Chapple & Genco, 2013; Chee et al., 2013; Pranckeviciene et al., 2014) De acordo com as evidências científicas, existe uma associação significativa entre os níveis de AGE sérico e a gravidade da DP. (Evanthia Lalla & Papapanou, 2011; Sima & Glogauer, 2013; Stanko & Izakovicova Holla, 2014)

O receptor de superfície celular específico para os AGEs, denominado RAGE, é expresso em vários tipos de células e a sua expressão é aumentada na DM. Quando ocorre a interacção AGE/RAGE, o fenótipo e a função das células imunes assim como de outras células-chave do periodonto são afectados, induzindo o aumento da inflamação e das ROS levando a um estado de *stress* oxidativo, o que conduz ao aumento da destruição periodontal. (Deshpande et al., 2010; Lakschevitz et al., 2011; J. J. Taylor et al., 2013; Shapira, 2017) O estado hiper-inflamatório, caracterizado pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, assim como o *stress* oxidativo aumentam ainda mais a formação de AGEs, comprometendo a reparação tecidual do periodonto. A infecção periodontal potencia esse ciclo, levando a uma destruição periodontal mais acelerada e severa. (J. J. Taylor et al., 2013; Shapira, 2017)

A interação AGE/RAGE, como foi referido, altera a função de vários tipos de células, nomeadamente a função das células endoteliais e dos fibroblastos do ligamento periodontal, resultando numa produção exagerada de MMPs, como a colagenase, e numa diminuição da produção de colagénio. (P M Preshaw et al., 2012; Stanko & Izakovicova Holla, 2014) As MMPs são componentes críticos da homeostase dos tecidos e da cicatrização, e são produzidas por todos os principais tipos celulares no periodonto. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007) A produção exagerada de MMPs, como a colagenase, compromete a homeostase do colágeno e a cicatrização no periodonto, resultando no aumento da destruição periodontal. (Brian L. Mealey & Ocampo, 2007; C. A. Negrato et al., 2013; J. J. Taylor et al., 2013)

O efeito do AGE/RAGE nos tecidos periodontais foi mais estudado em animais. Foi demonstrado que os antagonistas dos RAGE diminuem os níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6 e MMPs, e podem inibir a perda óssea alveolar, mesmo quando os níveis séricos de glicose permanecem elevados. (Deshpande et al., 2010; Lakschevitz et al., 2011; Chapple & Genco, 2013; Chee et al., 2013; J. J. Taylor et al., 2013; Stanko & Izakovicova Holla, 2014) Estes resultados apoiam o referido anteriormente, ou seja, a interação AGE/RAGE induz uma resposta inflamatória exagerada e a destruição periodontal em pacientes com DM.

Utilizando um rato diabético, demonstrou-se que a expressão de RAGE em osteoblastos estava, significativamente, aumentada quando comparada com os animais de controlo. Sugere-se que esse aumento tenha um impacto negativo na consolidação óssea durante a remissão da doença em pacientes diabéticos. (Lakschevitz et al., 2011; P M Preshaw et al., 2012)

#### **3.3.1.4 Desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea**

O desequilíbrio entre o RANKL e osteoprotegerina (OPG) tem sido proposto como o mecanismo para a incapacidade de pacientes DMT1 e DMT2 em reconstruir o osso alveolar quando a doença progride, alterando a homeostase óssea. (Evanthia Lalla & Papapanou, 2011; Chee et al., 2013; Sima & Glogauer, 2013; Shapira, 2017)

O desequilíbrio da formação/reabsorção óssea mediada por agentes inflamatórios está associado à hiperglicemia, no contexto de redução da proliferação e diferenciação dos osteoblastos e da diminuição da produção de colágeno, que pode ser revertida com o tratamento da DM. (Evanthia Lalla & Papapanou, 2011; Sima & Glogauer, 2013)

A DM descontrolada induz a regulação aumentada de RANKL e a regulação diminuída da OPG, provocando um desequilíbrio da relação RANKL/OPG e, portanto, favorece a reabsorção óssea vs deposição. (Chee et al., 2013; Evanthia Lalla & Papapanou, 2011; Sima & Glogauer, 2013) Variados estudos comprovaram que pacientes com um mau controlo glicémico apresentavam níveis elevados de RANKL e alteração dos níveis RANKL /OPG. (J. J. Taylor et al., 2013) A interacção AGE/RAGE também aumenta a indução de RANKL e a inibição de OPG, contribuindo para a osteoclastogénese. (J. J. Taylor et al., 2013)

Um estudo realizado com ratos diabéticos DMT1 mostrou que o uso de OPG para bloquear a acção de RANKL, resulta numa redução na perda óssea. Estes resultados são relevantes para explicar a base molecular da degradação periodontal avançada na DM e também sugere que a OPG pode ser um potencial agente terapêutico para o tratamento da perda óssea em indivíduos diabéticos de alto risco. (Chee et al., 2013)

A hiperglicemia, assim como a obesidade, encontra-se relacionada com o *stress* oxidativo, onde se observa um aumento de ROS que para além de estimularem citocinas pró-inflamatórias, encontram-se relacionadas com a inibição da formação óssea alveolar, inibindo a osteoblastogénese e aumentando a actividade dos osteoclastos. (J. J. Taylor et al., 2013)

Estudos em animais demonstraram que a DM pode contribuir para a perda óssea por meio da indução de apoptose em células de revestimento ósseo e, portanto, redução na reparação óssea após reabsorção. (Evanthia Lalla & Papapanou, 2011; Chee et al., 2013; Sima & Glogauer, 2013)

A apoptose também pode desempenhar um papel no aumento da susceptibilidade à periodontite associada com a DM, e a apoptose de células produtoras de matriz pode limitar as oportunidades de reparação em tecidos inflamados. A indução de lesão tecidual por

inoculação com *P. gingivalis* resultou em apoptose de fibroblastos significativamente maior em ratos diabéticos em comparação com ratos não diabéticos, indicando outro mecanismo pelo qual a DM pode interferir na capacidade de reparação em tecidos periodontais inflamados. (Evanthia Lalla & Papapanou, 2011; P M Preshaw et al., 2012; J. J. Taylor et al., 2013)

Quando a apoptose é bloqueada com um inibidor de caspases, há um aumento significativo de formação de osso alveolar, confirmando que o aumento da apoptose de osteoblastos contribui significativamente para a capacidade reduzida de reparação dos tecidos periodontais nestes pacientes. (Chee et al., 2013)

### **3.3.2 Peridontite como factor de risco para a Diabetes Mellitus**

Embora variados estudos sugiram que o controlo glicémico é afectado pela periodontite, existem escassas evidências científicas sobre o mecanismo envolvido. (Shapira, 2017)

Vários estudos concluíram que a inflamação sistémica aumenta a resistência à insulina. O mecanismo subjacente proposto para esta observação é que o tecido adiposo produz e liberta vários factores pró-inflamatórios, incluindo TNF- $\alpha$  e IL-6, como já foi referido. Essas citocinas participam no desenvolvimento da resistência à insulina, provavelmente por influenciarem o estado de fosforilação do receptor. (Lakschevitz et al., 2011; J. J. Taylor et al., 2013)

Como mencionado anteriormente, a periodontite é uma doença inflamatória da gengiva e dos tecidos de sustentação do dente e, como tal, tem um impacto na DM semelhante ao observado noutras condições inflamatórias crónicas. (Lakschevitz et al., 2011)

Uma explicação plausível para a ligação entre a DP e o controlo glicémico é uma inflamação sistémica de baixo grau medida como a elevação de marcadores pró-inflamatórios, resultante da infiltração de mediadores inflamatórios periodontais na circulação. (J. J. Taylor et al., 2013; Shapira, 2017) Evidências crescentes sugerem que a periodontite em indivíduos saudáveis eleva os níveis de mediadores pró-inflamatórios

(nomeadamente PCR, TNF- $\alpha$  e IL-6) e pró-trombóticos séricos e que o tratamento periodontal está associado com a redução, a longo prazo, desses marcadores e melhoria da função endotelial (através da diminuição dos níveis de E-selectina). (Evanthia Lalla & Papapanou, 2011; Lakschevitz et al., 2011; J. J. Taylor et al., 2013; Sima & Glogauer, 2013; Casanova et al., 2014)

Os principais mediadores inflamatórios que se acredita estarem envolvidos entre a inflamação periodontal e o controlo glicémico incluem IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR, bem como as ROS. Todos esses mediadores estão implicados no aumento da resistência à insulina. (J. J. Taylor et al., 2013; X. Zhou et al., 2014; Shapira, 2017)

A sobrecarga bacteriana que leva ao desenvolvimento da DP pode causar disseminação sistémica de patógenos periodontais e de antígenos bacterianos (LPS) na circulação, causando bacteremia ou endotoxemia, que é caracterizada pelo aumento de níveis séricos de mediadores inflamatórios (PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6, ROS e fibrinogénio). (Lakschevitz et al., 2011; Sima & Glogauer, 2013; Weinspach et al., 2013; Shapira, 2017) O aumento nos níveis plasmáticos de LPS foi relacionado com aumento da resistência à insulina (Lakschevitz et al., 2011) e com a possível iniciação e progressão das placas de ateroma nas paredes arteriais. (Sima & Glogauer, 2013)

Segundo evidências científicas, a eliminação de infeções periodontais após o tratamento periodontal foi associado a uma redução dos níveis séricos de mediadores inflamatórios circulantes (O'Connell et al., 2008; Lakschevitz et al., 2011; P M Preshaw et al., 2012; Sima & Glogauer, 2013; Weinspach et al., 2013), nomeadamente de TNF- $\alpha$  e PCR (Shapira, 2017), e também ao aumento dos níveis de adiponectina em indivíduos com DMT2. (Evanthia Lalla & Papapanou, 2011)

A DP tem o potencial de exacerbar a resistência à insulina e de piorar, consequentemente, o controlo glicémico, podendo levar a um desenvolvimento descontrolado da DM. Isto foi demonstrado em numerosos estudos, que confirmaram o efeito benéfico do tratamento periodontal no controlo metabólico da DM. (Genco, Grossi, Ho, Nishimura, & Murayama, 2005; Evanthia Lalla & Papapanou, 2011; Lakschevitz et al., 2011) Contudo, são necessárias mais evidências para abordar a questão específica do impacto do tratamento periodontal no controlo glicémico. (Casanova et al., 2014)

### **3.4 Existe relação entre a microbiota oral e a Diabetes Mellitus?**

Em comparação com o grande número de estudos que investigaram o papel dos mecanismos inflamatórios na relação bidireccional entre a periodontite e a DM, relativamente poucos investigaram a relação entre a microbiota oral e a DM. (P M Preshaw et al., 2012; J. J. Taylor et al., 2013)

#### **3.4.1 Efeito da Diabetes Mellitus na microbiota oral**

Alguns estudos não relatam diferenças significativas na composição bacteriana da placa dentária entre indivíduos com e sem DM2. (Campus, Salem, Uzzau, Baldoni, & Tonolo, 2005; da Cruz et al., 2008; Field, Gidley, Preshaw, & Jakubovics, 2012) Da mesma forma, estudos realizados com pacientes DM1 também não confirmaram alterações na microbiota periodontal. (Lalla et al., 2006; Salvi et al., mencionado por J. J. Taylor et al., 2013)

Em contraste, outros estudos indicaram diferenças significativas nas bactérias da placa dentária entre indivíduos com e sem DM. (M. Zhou et al., 2013)

Num estudo de 1995, o reconhecimento de vários patógenos periodontais, incluindo *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Capnocytophaga spp*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum* e *Prevotella intermedia*, foi semelhante em diabéticos e não diabéticos, mas significativamente mais indivíduos com DM apresentavam *P. gingivalis*. (Thorstensson et al., mencionado por P M Preshaw et al., 2012)

Outro estudo, realizado em 2008, constatou uma possível associação entre a DM2 e a microbiota periodontal, foram encontrados patógenos semelhantes entre diabéticos e não diabéticos com periodontite, contudo os pacientes com DM apresentavam maiores quantidades de *P. Gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e espécies de *Campylobacter*. (Ebersole et al., 2008)

Da mesma forma, num estudo de jovens japoneses com DM1, uma grande percentagem de participantes com periodontite apresentava *P. gingivalis* e *P. intermedia*

comparativamente com os indivíduos periodontalmente saudáveis. ( Takahashi et al., mencionado por Preshaw et al., 2012)

Esses estudos indicam que provavelmente existem ligeiras diferenças na composição microbiana do biofilme subgengival entre indivíduos com DM e indivíduos sem DM . (Preshaw et al., 2012)

Um dos mecanismos sugeridos que podem levar a ligeiras diferenças na composição microbiana são os altos níveis de glicose na saliva e no fluido crevicular gengival causados pela hiperglicemia, que por sua vez afecta o nível de carboidratos na placa dentária. Como consequência, o ambiente do biofilme favorecerá o crescimento dos patógenos levando ao aumento da susceptibilidade à periodontite. (P M Preshaw et al., 2012; J. J. Taylor et al., 2013)

Segundo as evidências científicas, a presença de diabetes (DMT1 ou DMT2) não tem efeito significativo sobre a composição da microbiota periodontal, assim como o nível de controlo glicémico em pessoas com DM também não influencia, significativamente, a composição do biofilme subgengival. (Chapple & Genco, 2013; J. J. Taylor et al., 2013; Sanz et al., 2017; Shapira, 2017)

### **3.4.2 Efeito da microbiota oral no controlo glicémico**

Um estudo de Makiura et al, teve como objectivo avaliar a relação entre os níveis séricos glicémicos e a alteração do perfil microbiano subgengival após tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes com DMT2. Constatou-se que as condições periodontais foram, significativamente, melhoradas após o tratamento, e as taxas de ocorrência de espécies bacterianas periodontais, incluindo *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola* e *Prevotella intermedia*, também foram reduzidas. Curiosamente, *P. gingivalis* foi detectado com maior frequência em indivíduos com valores aumentados de HbA1c após o tratamento periodontal do que naqueles com valores reduzidos de HbA1c. Estes resultados sugerem que o nível glicémico na DM é afectado pela persistência de *P. Gingivalis*. Os autores concluíram que o controlo glicémico em pacientes com periodontite e DM é potencialmente influenciado pela persistência de *P.*

*gingivalis*, particularmente clones com fímbrias tipo II, após o tratamento. (Makiura et al., mencionado por J. J. Taylor et al., 2013)

Outro estudo, realizado com animais, após inoculação com *P. Gingivalis* concluiu que esta bactéria pode levar a níveis séricos elevados de TNF- $\alpha$  e IL-6, comprometendo o controlo glicémico. (Nishihara et al., mencionado por J. J. Taylor et al., 2013)

Claramente, são necessárias mais pesquisas, integrando tanto a avaliação microbiana quanto a análise dos níveis séricos de citocinas. No presente momento, no entanto, não há fortes evidências que sugiram que a microbiota periodontal tenha algum impacto directo no estado diabético ou no controlo glicémico. (Chapple & Genco, 2013; J. J. Taylor et al., 2013)

### **3.5 Efeito do Tratamento Periodontal no controlo da Diabetes Mellitus**

Uma vez que a inflamação pode promover resistência à insulina e favorecer o controlo metabólico deficiente, a hipótese de que o tratamento de infecções periodontais e a inflamação local associada possa melhorar o controlo da glicemia parece ser biologicamente plausível. (Bascones-Martinez et al., 2013; Sima & Glogauer, 2013)

As evidências científicas sugerem que o tratamento da DP, particularmente tratamento periodontal não cirúrgico, melhora o controlo glicémico em pacientes com DM por uma redução significativa nos níveis de HbA1c (T C Simpson, Needleman, Wild, & Mills, 2010; P M Preshaw et al., 2012), redução de mediadores inflamatórios circulantes (PCR, TNF, IL-6 e fibrinogénio) (J. J. Taylor et al., 2013; Sanz et al., 2017) e aumento dos níveis de adiponectina. (O'Connell et al., 2008; Katagiri et al., 2009; Correa et al., 2010; Sun et al., 2011)

A resolução da inflamação periodontal após o tratamento periodontal resulta em níveis reduzidos de mediadores inflamatórios localmente e, portanto, níveis reduzidos desses mediadores na circulação, nomeadamente, IL-6 e TNF- $\alpha$ , que são indutores de PCR (proteína C reactiva), e ambos mostraram aumentar a resistência à insulina. Reduções nos níveis desses mediadores como resultado do tratamento periodontal podem levar a um melhor controlo da DM. (J. J. Taylor et al., 2013)

Um estudo antigo de Grossi et al, que examinou os efeitos da terapia periodontal sobre o controlo metabólico em 113 índios Pima diagnosticados com DM e DP, constatou que o tratamento da periodontite pode ajudar a manter os níveis glicémicos normais. Os autores constataram uma redução significativa nos níveis de HbA1c, após três meses do tratamento periodontal não cirúrgico. (Grossi et al., mencionado por Sima & Glogauer, 2013)

De acordo com variadas meta-análises e revisões, o tratamento periodontal não cirúrgico está associado a reduções de hemoglobina glicada (HbA1c) na ordem de 0,4% em comparação com pacientes não tratados. Embora essa melhoria na HbA1c possa parecer relativamente modesta, ela pode, de facto, ter um efeito muito significativo e impactos clínicos relevantes, pois cada redução de 1% na HbA1c está associada a uma redução mensurável das complicações da DM. (Darré, Vergnes, Gourdy, & Sixou, 2008; G. W. Taylor & Borgnakke, 2008; T C Simpson, Needleman, Wild, & Mills, 2010; Lakschevitz et al., 2011; Sgolastra, Severino, Pietropaoli, & Gatto, 2012; Engebretson & Kocher, 2013; Chapple & Genco, 2013; Chee et al., 2013; Liew, Punnanithinont, Lee, & Yang, 2013; Sima & Glogauer, 2013)

Os níveis de redução de HbA1C obtidos a curto prazo após tratamento periodontal são equivalentes aos alcançados pela adição de um segundo agente farmacológico na terapia combinada. Se estas reduções após o tratamento periodontal puderem ser mantidas a longo prazo, pode ocorrer um impacto significativo na redução da morbilidade e mortalidade associadas com a DM. (Chapple & Genco, 2013)

De acordo com Stratton et al, uma redução percentual de 0,2% da HbA1c, na população geral, está associada a uma redução de 10% na mortalidade. (Stratton et al, mencionado por Sima & Glogauer, 2013) Já segundo outros autores, cada redução de 1% na HbA1c tem sido associada a reduções de risco em 21% para mortes relacionadas com a DM, 14% para infarto do miocárdio e 37% para complicações microvasculares. (Chee et al., 2013; P M Preshaw et al., 2012; Casanova et al., 2014)

Além disso, o tratamento periodontal é uma intervenção clínica relativamente simples, que não tem efeitos indesejados que possam estar associados a medicamentos adicionais tomados como parte da terapia da DM. (Chapple & Genco, 2013; Casanova et al., 2014)

Em contraste, outros estudos não conseguiram demonstrar efeitos significativos da terapia periodontal no controlo da DM e glicemia. Em alguns casos, isso poderia ser atribuído ao delineamento do estudo, onde estudos que envolveram grupos de teste combinados (DMT1 e DMT2) falharam em demonstrar mudanças significativas no controlo metabólico. (Lakschevitz et al., 2011)

Em particular, um estudo recente de mais de 500 pacientes não demonstrou nenhum benefício do tratamento periodontal no controlo glicémico. (Engebretson et al., referido por Borgnakke, Chapple, & Dent, 2014) No entanto, este estudo foi criticado, principalmente, por terem sido incluídos pacientes com controlo glicémico moderadamente bom e que teriam, portanto, um potencial limitado de melhoria após o tratamento periodontal; e por ter uma população de estudo com excesso de peso / obesidade no grupo de tratamento, indicando obesidade acentuada, que mascararia qualquer diminuição na resposta inflamatória resultante do tratamento periodontal. (Borgnakke, Chapple, & Dent, 2014)

A maioria dos estudos observados envolve tratamento periodontal não cirúrgico, contudo, segundo Preshaw et al., pacientes que tiveram pelo menos uma vez contacto com cirurgia periodontal tinham níveis de HbA1c que eram 0,25% mais baixos do que os pacientes que não realizaram cirurgia periodontal. (P M Preshaw et al., 2012) Já o papel dos antibióticos sistémicos adjuvantes ainda não foi totalmente avaliado. (Chapple & Genco, 2013; Sima & Glogauer, 2013)

As evidências suportam que melhorias no controlo glicémico podem ser antecipadas após o tratamento efectivo da periodontite (embora existam poucos estudos disponíveis, e alguns estudos sem valor científico), principalmente na DMT2. (P M Preshaw et al., 2012; Sanz et al., 2017)

### **3.6 Paciente diabético na consulta de Medicina Dentária**

Em 2007, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu a ligação intrínseca entre saúde oral, saúde geral e qualidade de vida, sugerindo que a saúde oral é uma área negligenciada da saúde global. (Casanova et al., 2014)

### **3.6.1 O importante papel do Médico Dentista**

Como foi descrito anteriormente, a DMT2, é uma doença geralmente silenciosa nos seus estágios iniciais podendo permanecer não diagnosticada durante anos. (E Lalla, Cheng, Kunzel, Burkett, & Lamster, 2013) Muitos casos de DM não são diagnosticados e, portanto, o Médico Dentista pode desempenhar um papel útil na identificação de pacientes com hiperglicemia não diagnosticada, através do reconhecimento de factores de risco para a DM. (Lalla, Cheng, Kunzel, Burkett, & Lamster, 2013)

Um estudo dos EUA demonstrou que uma combinação de idade (acima de 45 anos), presença de DP e, pelo menos, um outro factor de risco diabético (por exemplo, história familiar positiva, IMC > 25, hipertensão) foi muito bem-sucedida em identificar casos não diagnosticados de DM. (Casanova, Hughes, & Preshaw, 2014)

Segundo um estudo piloto recente realizado em Inglaterra, os pacientes em risco de desenvolver DMT2 podem ser identificados na consulta de medicina dentária. Os profissionais de saúde oral foram também eficazes em fornecer recomendações sobre o estilo de vida, actividade física e alimentação saudável. Os pacientes que foram identificados como risco moderado ou alto de DM, foram recomendados a visitar o seu médico de clínica geral para um diagnóstico mais detalhado. (Casanova et al., 2014)

O único inconveniente do estudo, segundo os profissionais de saúde oral que participaram, foi o tempo necessário para realizar a triagem, que acrescentou cerca de 20 minutos a cada consulta. É claro que isso não seria praticável, mas destaca que o médico dentista poderia desempenhar um papel bastante importante na triagem de pacientes com DMT2 não diagnosticada. (Casanova et al., 2014)

Em relação ao aumento da susceptibilidade à periodontite em pessoas com DM, isso tem várias implicações para o tratamento dentário. Em primeiro lugar, é importante que os pacientes diabéticos estejam conscientes do potencial impacto da DM na saúde oral. Pacientes recém diagnosticados com DM devem ser informados sobre esse efeito e devemos continuar a pedir aos nossos colegas de medicina geral que recomendem um exame dentário aos seus pacientes. Infelizmente, muitos pacientes com DM e também muitos médicos de clínica geral desconhecem as ligações entre periodontite e DM, e os benefícios potenciais

que o tratamento periodontal pode ter para pacientes diabéticos. (Rehabilitation, 2008; Bissett, Stone, Rapley, & Preshaw, 2013, Chapple & Genco, 2013; Casanova et al., 2014; Sanz et al., 2017)

Segundo variados estudos, o conhecimento dos pacientes diabéticos sobre o risco aumentado de DP é baixo, especialmente quando comparado com o conhecimento de outras complicações associadas à doença, assim como o potencial impacto da saúde oral na saúde geral. Os médicos dentistas precisam de consciencializar os pacientes diabéticos sobre a necessidade de uma boa saúde oral e dos riscos a que estão inerentes. (Rehabilitation, 2008; Eldarrat, 2011; Bissett et al., 2013)

Da mesma forma, um estudo realizado na Alemanha, mostrou insuficiente consciencialização da saúde oral em pacientes diabéticos, particularmente, em pacientes com DMT2. Neste grupo (DMT2) cerca de 62% desconheciam a relação bidireccional das duas doenças. Estes dados revelam que a DMT2 apresenta quase tão pouca informação sobre o risco aumentado de periodontite quanto os não diabéticos presentes no estudo. Os diferentes níveis de informação entre DMT1 e DMT2 podem ser resultado das diferenças na idade de início da doença, fisiopatologia, sintomas clínicos e modalidades de tratamento. (Weinspach et al., 2013)

Tanto o médico dentista como o médico generalista são essenciais para consciencializar pacientes com DM sobre os riscos orais a que estão inerentes, contudo, segundo um estudo realizado em Warwickshire, Inglaterra, cerca de 69% dos participantes nunca foram aconselhados por profissionais de saúde sobre a correlação entre higiene oral e DM. (Bowyer et al., 2011)

Esta falta de conhecimento dos pacientes diabéticos enfatiza a necessidade de mais informações sobre os cuidados com a saúde oral, assim como da importância da adesão ao tratamento anti-diabético e periodontal. (Weinspach et al., 2013)

Pacientes com todos os tipos de DM devem, portanto, ser informados de que o risco de DP se encontra aumentado e, se não tratada, a periodontite tem um impacto negativo no controlo metabólico e também pode aumentar o risco de complicações da DM. (Chapple & Genco, 2013; Sanz et al., 2017) A fim de promover uma saúde oral adequada e reduzir o

risco de doenças orais, os profissionais de saúde nas áreas de saúde oral e geral precisam de assumir a responsabilidade de desenvolver programas para educar o público sobre as manifestações orais da DM e as suas complicações na saúde oral. (Eldarrat, 2011)

A saúde oral deve ser promovida em pacientes diabéticos como um componente fundamental do controlo geral da doença. (P M Preshaw et al., 2012; Sanz et al., 2017) Para isso é necessário educação e aconselhamento, tanto para os profissionais de saúde quanto pacientes, assim como a inclusão de consultas de medicina dentária nas vias de tratamento da DM. A DM, como foi discutido, requer uma abordagem multidisciplinar, portanto é fundamental que ocorra uma melhoria na comunicação entre os médicos responsáveis por estes pacientes. (Bowyer et al., 2011; Albert et al., 2012; Chapple & Genco, 2013)

### **3.6.2 Tratamento periodontal de pacientes diabéticos**

O atendimento de pacientes com DM no consultório dentário não deve representar um desafio significativo. A hipoglicemia é a principal questão relacionada com pacientes diabéticos que, geralmente, confronta os médicos dentistas e ocorre, principalmente, se estes comparecem na consulta em jejum. O médico dentista deve, portanto, ter certos cuidados devendo assegurar-se que o paciente se alimentou antes de iniciar qualquer procedimento. Todos os consultórios devem ter um protocolo para o tratamento de hipoglicemia, quer o paciente esteja consciente ou inconsciente. (Kidambi & Bm, 2008)

Como foi referido, a DP é uma doença oral geralmente indolor que afecta um grande número de pacientes diabéticos, sendo que o diagnóstico e a prevenção precoces são fundamentais para evitar a perda de tecido amplamente irreversível que ocorre na periodontite. (Lakschevitz et al., 2011; P M Preshaw et al., 2012)

A avaliação periodontal de rotina deve ser realizada em todos os pacientes, incluindo aqueles com DM. O médico dentista deve questionar o paciente sobre os seus níveis de controlo glicémico, nomeadamente os valores de HbA1c. (Casanova et al., 2014; Sanz et al., 2017) Os pacientes submetidos a tratamento periodontal devem estar com a DM controlada, pois os estudos sugerem que diabéticos mal controlados respondem com menos sucesso ao

tratamento periodontal em comparação com pacientes bem controlados e não diabéticos. (B L Mealey & Oates, 2006; Lindhe et al., 2008; Garcia, 2009; Deshpande et al., 2010; Sanz et al., 2017)

Se o paciente não tiver periodontite, o cuidado deve ser preventivo e um monitorização a longo prazo será o necessário, isto é, o mesmo que acontece para todos os pacientes. Pacientes diabéticos também devem ser avaliados quanto a outras complicações orais da DM, incluindo xerostomia e infecções por candidíase. (Casanova et al., 2014; Sanz et al., 2017) Em crianças e adolescentes, é recomendado realizar-se uma triagem oral anual para detecção de sinais precoces de envolvimento periodontal, começando o mais cedo possível. (Sanz et al., 2017)

Se a periodontite for diagnosticada, o médico dentista deve intervir, sendo o tratamento semelhante a pacientes não diabéticos. (Casanova et al., 2014) O objetivo geral do tratamento periodontal inicial é eliminar a etiologia microbiana e reduzir os factores de risco. Isso resultará na prevenção da progressão da doença e no estabelecimento de um estado de saúde oral. (Lakschevitz et al., 2011)

O tratamento inicial para todos os pacientes com periodontite, geralmente, requer instrução de higiene oral e remoção da placa etiológica e dos depósitos de cálculo por meio de alisamentos radiculares e posterior monitorização dos resultados do tratamento, como foi mencionado anteriormente no capítulo referente ao tratamento da DP. (Lakschevitz et al., 2011; Stanko & Izakovicova Holla, 2014; Casanova et al., 2014)

Durante a inflamação periodontal aguda, o uso de antibióticos sistémicos também pode ser considerado. (Lakschevitz et al., 2011) Em pacientes diabéticos, a classe de antibióticos da família da tetraciclina tem sido a mais frequentemente usada, uma vez que as tetraciclinas são conhecidas por diminuir a produção de MMPs, como a colagenase, além dos seus efeitos antimicrobianos. (Stanko & Izakovicova Holla, 2014) Contudo, há pouca ou nenhuma evidência para sugerir que os pacientes diabéticos necessitam de antibióticos como parte do tratamento periodontal. (Casanova et al., 2014; Sanz et al., 2017)

Após a fase inicial de tratamento, o tratamento cirúrgico pode ser recomendado se o paciente for incapaz de manter a saúde periodontal ideal devido ao dano tecidual existente

que impede a higiene adequada, permitindo o acesso visual e físico às superfícies radiculares e osso alveolar. (Stanko & Izakovicova Holla, 2014) Contudo, é importante reforçar que o tratamento cirúrgico não é indicado em pacientes que não apresentam a DM controlada. Em pacientes bem controlados, os resultados das intervenções cirúrgicas são equivalentes aos pacientes sem DM. (Sanz et al., 2017)

Após a conclusão das fases de tratamento inicial e cirúrgico, os pacientes diabéticos são submetidos a um protocolo rigoroso de manutenção de visitas a cada três meses, a fim de minimizar a recorrência e progressão da doença, e caso ocorra recidiva seja possível actuar-se o mais cedo possível. (Lakschevitz et al., 2011) De acordo com a literatura, pacientes diabéticos com um bom controlo glicémico apresentam uma cicatrização pós-operatória igual a pacientes sem a doença, contrariamente a pacientes com a DM mal controlada pois a hiperglicemia, como foi confirmado anteriormente, afecta o processo. (Guo & DiPietro, 2010; J. J. Taylor et al., 2013; Stanko & Izakovicova Holla, 2014)

O controlo glicémico deficiente em pacientes diabéticos com DP tratada aumenta, portanto, o risco de recidiva da DP e de consequente, perda dentária durante a terapia de manutenção. (Costa et al., 2013)

O tratamento periodontal é, particularmente, importante em pessoas com DM, dado que a periodontite tem potenciais impactos negativos no controlo glicémico e nas complicações da DM e, como foi referido, o tratamento periodontal tem sido associado a melhorias na HbA1c. Na maioria dos casos, o tratamento periodontal não cirúrgico é muito eficaz, incluindo a optimização do controlo da placa para controlar a inflamação que leva à destruição periodontal, juntamente com uma grande ênfase na educação do paciente. (Casanova et al., 2014)

Pode então concluir-se que, para uma boa saúde periodontal é necessário tratar-se tanto a DP como a hiperglicemia. (Bascones-Martinez et al., 2013)



### **III. CONCLUSÃO**

A saúde oral é fundamental para uma boa saúde geral, principalmente em pacientes que padecem de Diabetes Mellitus.

Após a realização deste trabalho, é possível confirmar-se que a Diabetes Mellitus aumenta o risco de periodontite, particularmente quando os níveis de HbA1c se encontram aumentados reflectindo um mau controlo glicémico. A evidência também sugere que a Periodontite pode resultar em inflamação sistémica, principalmente as formas mais severas da doença, comprometendo o bom controlo metabólico dos pacientes com DM. Desta forma, cria-se um ciclo que afecta o controlo da DM em indivíduos afectados.

Apesar da relação bidireccional entre a DM e a DP se encontrar bem definida, os mecanismos que relacionam as duas doenças ainda não se encontraram completamente esclarecidos. Os principais mecanismos que se julga estarem envolvidos no aumento do risco e gravidade da DP, em pacientes diabéticos com níveis glicémicos não controlados, incluem a alteração do fenótipo e função celular de variadas células, uma resposta hiper-inflamatória caracterizada pelo aumento de mediadores pró-inflamatórios e um desequilíbrio na relação RANKL/OPG. Acredita-se que estas alterações sejam mediadas pelo estado hiperglicémico e pela acumulação de AGEs nos tecidos periodontais.

Devido à relação bidireccional entre as duas doenças, um conhecimento abrangente sobre a interação parece ser decisivo para o sucesso do tratamento e prevenção de ambas as doenças, tanto pelo médico dentista como pelo médico geral mas principalmente pelo paciente. O paciente desempenha um papel decisivo na alteração de factores de risco relacionados com ambas as doenças.

O tratamento periodontal tem sido associado a melhorias no controlo glicémico (com reduções de HbA1c de aproximadamente 0,4%), que apesar de modestas foram relacionadas com uma diminuição, significativa, do risco de complicações diabéticas. Qualquer melhoria no controlo glicémico tem o potencial de causar um impacto significativo, na qualidade de vida de indivíduos com DM.

A saúde oral deve ser promovida em pacientes diabéticos como um componente integrante do controlo da DM e devem ser aplicados métodos preventivos de forma a diminuir-se tanto a incidência como a progressão de DP, assim como de outras patologias orais associadas com a DM.

Desta forma, os pacientes diabéticos devem ter acesso a um atendimento multidisciplinar através da colaboração entre muitos profissionais de saúde, incluindo médicos dentistas, para isto ser possível é necessário criar-se uma relação mais chegada entre médicos dentistas e médicos gerais. Pode-se então concluir que tanto médicos dentistas, médicos gerais, bem como pacientes diabéticos devem estar conscientes da relação entre periodontite e diabetes mellitus.

## IV. BIBLIOGRAFIA

- Ã, L. K., Polson, A. M., & Kang, T. (2008). Associations between periodontal diseases and systemic diseases : A review of the inter-relationships and interactions with diabetes , respiratory diseases , cardiovascular diseases and osteoporosis, 417–433. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2007.07.004>
- Albert, D. A., Ward, A., Allweiss, P., Graves, D. T., Knowler, W. C., Kunzel, C., ... Lalla, E. (2012). Diabetes and oral disease: implications for health professionals, 1255, 1–15. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06460.x>
- Almeida, R. F., & Lima, C. (2006). Associação entre patologias sistêmicas, 379–390.
- Andriankaja, O. M., Barros, S. P., Moss, K., Panagakos, F. S., DeVizio, W., Beck, J., & Offenbacher, S. (2009). Levels of Serum Interleukin (IL)-6 and Gingival Crevicular Fluid of IL-1 $\beta$  and Prostaglandin E2 Among Non-Smoking Subjects With Gingivitis and Type 2 Diabetes. *Journal of Periodontology*, 80(2), 307–316. doi:10.1902/jop.2009.080385
- Antonini, R., Cancellier, K., Ferreira, G.K., Scaini, G. & Streck, E.L. Fisiopatologia da doença periodontal. *Revista Inova Saúde*, 2013; 2.
- Auyeung, L., Wang, P., Lin, R., Hsieh, C., & Lee, P. (2012). Evaluation of Periodontal Status and Effectiveness of Non-Surgical Treatment in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Taiwan for a 1-Year Period, (May), 621–628. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110133>
- Awatif Y. Al-Maskari, Al-Masoud Y. Al-Maskari<sup>2</sup>, Salem Al-Sudairy; Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus A review; *SQU Med J*, May 2011, Vol. 11, Iss. 2, pp. 179-186
- Bandyopadhyay, D., Marlow, N. M., Fernandes, J. K., & Leite, R. S. (2010). Periodontal disease progression and glycaemic control among Gullah African Americans with type-2 diabetes. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(6), 501–509. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01564.x>
- Bascones-Martinez, A., Arias-Herrera, S., Criado-Camara, E., Bascones-Ilundain, J., & Bascones-Ilundain, C. (2013). Periodontal Disease and Diabetes.
- Bascones-Martinez, A., Matesanz-Perez, P., Escribano-Bermejo, M., González-Moles, M. Á., Bascones-Ilundain, J., & Meurman, J. H. (2011). Periodontal disease and diabetes-Review of the literature. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 16(6), 722–729. <https://doi.org/10.4317/medoral.17032>
- Bissett, S. M., Stone, K. M., Rapley, T., & Preshaw, P. M. (2013). An exploratory qualitative interview study about collaboration between medicine and dentistry in relation to diabetes management. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002192>
- Borgnakke, W. S., Ylöstalo, P. V., Taylor, G. W., & Genco, R. J. (2013). Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *Journal of Periodontology*, 84(4–s), S135–S152. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340013>
- Borgnakke, W. S., Chapple, I. L. C., & Dent, C. R. (2014). The randomized controlled trial (RCT) published by the *Journal of the American Medical Association (JAMA)* on the impact of periodontal therapy on glycated hemoglobin (HbA1c) has fundamental flaws. *The Journal of*

Evidence-Based Dental Practice. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2014.04.017>

Botero, J.E. & Bedoya, E. Determinantes del diagnóstico periodontal. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral* 2010; 3(2): 94-99.

Botero, J. E., Yepes, F. L., Roldán, N., Castrillón, C. A., Hincapie, J. P., Ochoa, S. P., ... Contreras, A. (2012). Tooth and Periodontal Clinical Attachment Loss Are Associated With Hyperglycemia in Patients With Diabetes. *Journal of Periodontology*, 83(10), 1245–1250. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110681>

Bowyer, V., Sutcliffe, P., Ireland, R., Lindenmeyer, A., Gadsby, R., Graveney, M., ... Dale, J. (2011). Oral health awareness in adult patients with diabetes: a questionnaire study. *Nature Publishing Group*, 211(6), 1–5. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2011.769>

Calado, R., Ferreira, C. S., Nogueira, P., & Melo, P. (2015). III Estudo de Prevalência das Doenças Orais. *Direção Geral Da Saúde*, Novembro, 1–154.

Campus, G., Salem, A., Uzzau, S., Baldoni, E., & Tonolo, G. (2005). Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol*, 76(3), 418–425. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.3.418>

Casanova, L., Hughes, F. J., & Preshaw, P. M. (2014). Diabetes and periodontal disease: A two-way relationship. *British Dental Journal*, 217(8), 433–437. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.907>

Chapple, I.L.C. & Genco, R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report the Joint EFP/AAP Workshop on periodontitis and systemic diseases. *Journal of Clinical Periodontology* 2013; 40 (Suppl. 14): S106-S112 doi: 10.1111/jcpe.12077.

Chavarry NGM, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A (2009) The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent* 7:107–127

Chee, B., Park, B., & Bartold, P. M. (2013). Periodontitis and type II diabetes: A two-way relationship. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 11(4), 317–329. <https://doi.org/10.1111/1744-1609.12038>

Correa, F. O. B., Gonçalves, D., Figueredo, C. M. S., Bastos, A. S., Gustafsson, A., & Orrico, S. R. P. (2010). Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(1), 53–58. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01498.x>

Costa, F. O., Miranda Cota, L. O., Pereira Lages, E. J., Soares Dutra Oliveira, A. M., Dutra Oliveira, P. A., Cyrino, R. M., ... Cortelli, J. R. (2013). Progression of Periodontitis and Tooth Loss Associated with Glycemic Control in Individuals Undergoing Periodontal Maintenance Therapy: A 5-Year Follow-Up Study. *Journal of Periodontology*, 84(5), 595–605. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120255>

da Cruz, G. A., de Toledo, S., Sallum, E. A., Sal-lum, A. W., Ambrosano, G. M. B., de Cassia Orlandi Sardi, J., da Cruz, S. E. B. & Gonçalves, R. B. (2008) Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *Journal of Periodontology* 79, 1150–1157.

Darré, L., Vergnes, J., Gourdy, P., & Sixou, M. (2008). Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies, 34, 497–506.

<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2008.03.006>

Demmer, R. T., Desvarieux, M., Holtfreter, B., Jacobs, D. R., Wallaschofski, H., Nauck, M., ... Kocher, T. (2010). Periodontal Status and A1C Change: Longitudinal results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care*, 33(5), 1037–1043. doi:10.2337/dc09-1778

Deshpande, K., Jain, A., Sharma, R., Prashar, S. & Jain, R. Diabetes and periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2010; 14: 207-212.

Ebersole JL, Holt SC, Hansard R, Novak MJ. Microbiologic and immunologic characteristics of periodontal disease in Hispanic Americans with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2008;79(4):637-646

Eldarrat, A. H. (2011). Diabetic patients: Their knowledge and perception of oral health. *Libyan Journal of Medicine*, 6(1), 1–5. <https://doi.org/10.3402/ljm.v6i0.5691>

Eley, B. ., Soory, M., & Manson, J. . (2012). *Periodoncia* (6th ed.).

Engelbreton, S., & Kocher, T. (2013). Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes : a systematic review and meta-analysis, 40. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12084>

Fernandes, J. K., Wiegand, R. E., Salinas, C. F., Grossi, S. G., Sanders, J. J., Lopes-virella, M. F., & Slate, E. H. (2009). Periodontal Disease Status in Gullah Diabetes Living in South Carolina, 80(7). <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080486>

Field, C. A., Gidley, M. D., Preshaw, P. M., & Jakubovics, N. (2012). Investigation and quantification of key periodontal pathogens in patients with type 2 diabetes. *Journal of Periodontal Research*, 47(4), 470–478. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01455.x>

Garcia, R. (2009). Periodontal treatment could improve glycaemic control in diabetic patients. *Evidence-Based Dentistry*, 10(1), 20–21. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6400633>

Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219–229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>

Genco, R. J., Grossi, S. G., Ho, A., Nishimura, F., & Murayama, Y. (2005). and Periodontal Infections. *J Periodontol*, 2005(November), 2075–2084.

Graziani, F., Gennai, S., Lillo, L., & Petrini, M. (2017). SYSTEMATIC REVIEW META-ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGIC OBSERVATIONAL EVIDENCE ON GLYCAEMIC CONTROL AND RISK OF DEVELOPING DIABETES IN HEALTHY PATIENTS, (1), 1–36.

Highfield, J. (2009). Diagnosis and classification of periodontal disease, 11–26. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01140.x>

Katagiri, S., Nitta, H., Nagasawa, T., Uchimura, I., Izumiyama, H., Inagaki, K., ... Izumi, Y. (2009). Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83(3), 308–315. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.10.016>

Kaur, G., Holtfreter, B., Rathmann, W. G., Schwahn, C., Wallaschofski, H., Schipf, S., ... Kocher, T. (2009). Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(9), 765–774. <https://doi.org/10.1111/j.1600->

051X.2009.01445.x

Khader, Y. S., Dauod, A. S., El-Qaderi, S. S., Alkafajei, A., & Batayha, W. Q. (2006). Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: A meta-analysis. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 20(1), 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.05.006>

Kidambi, S., & Bm, S. B. P. (2008). ABSTRACT. *The Journal of the American Dental Association*, 139(Dm), 8S–18S. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0364>

Lakschevitz, F., Aboodi, G., Tenenbaum, H., & Glogauer, M. (2011). Diabetes and Periodontal Diseases: Interplay and Links. *Current Diabetes Reviews*, 7(6), 433–439. <https://doi.org/10.2174/157339911797579205>

Lalla, E., Park, D. B., Papapanou, P. N., & Lamster, I. B. (2004). Oral Disease Burden in Northern Manhattan Patients With Diabetes Mellitus, 94(5), 755–758.

LALLA, E., CHENG, B., LAL, S., TUCKER, S., GREENBERG, E., GOLAND, R., & B. LAMSTER, I. (2006). Periodontal Changes in Children and. *P a t h o p h y s i o l o g y / C o m p l i c a t i o n S*, 29(2).

Lalla, E., Cheng, B., Lal, S., Kaplan, S., Softness, B., Berg, E. G., ... Lamster, I. B. (2007). Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(4), 294–298. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01054.x>

Lalla, E., & Papapanou, P. N. (2011). Diabetes mellitus and periodontitis: A tale of two common interrelated diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(12), 738–748. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.106>

Lalla, E., Cheng, B., Kunzel, C., Burkett, S., & Lamster, I. B. (2013). Dental Findings and Identification of Undiagnosed Hyperglycemia, 888–892. <https://doi.org/10.1177/0022034513502791>

Li, G., Zhang, P., Wang, J., Gregg, E. W., Yang, W., Gong, Q., ... Shuai, Y. (2008). The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study : a 20-year follow-up study, 1783–1789.

Liew, A. K. C., Punnanithinont, N., Lee, Y., & Yang, J. (2013). Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials, 350–357. <https://doi.org/10.1111/adj.12091>

Lindhe J, Lang NP, Karring T. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 5th edn. Oxford: Wiley-Blackwell, 2008.

Lk, O. D., Durham, J., Gi, M., Pm, P., & Mccracken, G. I. (2010). Patients ' experiences of the impact of periodontal disease, (Locker 1988), 334–339. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01545.x>

Manfredi, M., Mccullough, M. J., Vescovi, P., Al-kaarawi, Z. M., & Porter, S. R. (2004). Update on diabetes mellitus and related oral diseases, (March), 187–200.

Mealey, B. L., & Oates, T. W. (2006). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*, 77(8), 1289–1303. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050459>

Mealey, B. L., & Ocampo, G. L. (2007). Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology*

- 2000, 44(1), 127–153. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00193.x>
- Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15: 135–141
- Mirza, B. A. Q., Syed, A., Izhar, F., & Khan, A. A. (2010). Bidirectional relationship between diabetes and periodontal disease: Review of evidence. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 60(9), 766–768.
- Nassar, H., Kantarci, A. & van Dyke, T. E. (2007) Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontology* 2000 43, 233– 244.
- Negrato, C. A., Tarzia, O., Jovanović, L., Eduardo, L., & Chinellato, M. (2013). Periodontal disease and diabetes mellitus, 21(1), 1–12.
- Negrato, C., & Tarzia, O. (2010). Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 2(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-3>
- O’Connell, P. A. A., Taba, M., Nomizo, A., Foss Freitas, M. C., Suaid, F. A., Uyemura, S. A., ... Grisi, M. F. M. (2008). Effects of Periodontal Therapy on Glycemic Control and Inflammatory Markers. *Journal of Periodontology*, 79(5), 774–783. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070250>
- Of, S., & Care diabetes, M. (2018). STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES — 2018, 41(January).
- Petersen PE, Ogawa H (2012). The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol* 2000 60:15-39
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *Lancet*, 366(9499), 1809–1820. [https://doi.org/S0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/S0140-6736(05)67728-8) [pii]r10.1016/S0140-6736(05)67728-8
- Pranckeviciene, A., Siudikiene, J., Ostrauskas, R., & Machiulskiene, V. (2014). Severity of periodontal disease in adult patients with diabetes mellitus, 158(1), 117–123.
- Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., & Jepsen, S. (2012). Periodontitis and diabetes : a two-way relationship, 21–31. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2342-y>
- Preshaw, P. M., & Taylor, J. J. (2011). How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *Journal of Clinical Periodontology*, 38(SUPPL. 11), 60–84. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01671.x>
- Prevention, D. (2015). Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up : the Diabetes Prevention Program, 8587(15), 1–10. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0)
- PROGRAMA NACIONAL. (2017).
- Rehabilitation, O. (2008). Attitudes , awareness and oral health-related quality of life in patients with diabetes, 218–223. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2007.01760.x>
- Salvi, G. E., Franco, L. M., Braun, T. M., Lee, A., Rutger Persson, G., Lang, N. P., & Giannobile, W. V. (2010). Pro-inflammatory biomarkers during experimental gingivitis in patients with type 1 diabetes mellitus: A proof-of-concept study. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(1), 9–16.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01500.x>

Sanz, M., Ceriello, A., Buysschaert, M., Chapple, I., Ryan, T., Graziani, F., ... Vegh, D. (2017). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Research and Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.001>

Saremi, A., Nelson, R. G., Tulloch-Reid, M., Hanson, R. L., Sievers, M. L., Taylor, G. W., ... Knowler, W. C. (2005). Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28(1), 27–32. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.1.27>

Seherawat, A. (2014). *Diabetes Mellitus : Classification*, 9(6), 24–27. <https://doi.org/10.9790/3008-09652427>

Sgolastra, F., Severino, M., Pietropaoli, D., & Gatto, R. (2012). Effectiveness of Periodontal Treatment to Improve Metabolic Control in Patients With Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials, 84(7). <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120377>

Shapira, L. (2017). An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes David Polak, Lior Shapira. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>

Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). and *Clinical Practice Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030*, 87, 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>

Shultis, W. A., Weil, E. J., Looker, H. C., Curtis, J. M., Shlossman, M., Genco, R. J., ... Nelson, R. G. (2007). Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30(2), 306–311. <https://doi.org/10.2337/dc06-1184>

Silbernagl S, Lang F. *Fisiopatologia texto e atlas*. Porto Alegre: ARTMED; 2006.

Sima, C., & Glogauer, M. (2013). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Current Diabetes Reports*, 13(3), 445–452. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0367-y>

Simpson, T. C., Needleman, I., Wild, S. H., & Mills, E. J. (2010). Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes, (Dm), 472–474. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004714.pub2>.

Simpson, T. C., Weldon, J. C., Worthington, H. V., Needleman, I., Wild, S. H., Moles, D. R., ... Iheozor-Ejiofor, Z. (2015). Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(5), 155. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004714.pub3>. [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)

Sonksen, P., Sonksen, J., Dy, W. M., & Hall, R. (2000). *Insulin : understanding its action in health and disease*, 85(1).

Soskolne, W. a., & Klinger, a. (2001). The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Annals of Periodontology / the American Academy of Periodontology*, 6(1), 91–98. <https://doi.org/10.1902/annals.2001.6.1.91>

Stanko, P., & Izakovicova Holla, L. (2014). Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, 158(1), 35–38.

<https://doi.org/10.5507/bp.2014.005>

Sun, W., Chen, L., Zhang, S., & Wu, Y. (2011). Inflammatory Cytokines , Adiponectin , Insulin Resistance and Metabolic Control after Periodontal Intervention in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis, 1569–1574. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.5166>

Taylor, G. W. (2001). Bidirectional Interrelationships Between Diabetes and Periodontal Diseases: An Epidemiologic Perspective. *Annals of Periodontology*, 6(1), 99–112. <https://doi.org/10.1902/annals.2001.6.1.99>

Taylor, G. W., & Borgnakke, W. S. (2008). Periodontal disease : associations with diabetes , glycemic control and complications, (December 2007), 191–203. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01442.x>

Taylor, J. J., Preshaw, P. M., & Lalla, E. (2013). A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes, 40. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12059>

Teeuw, W. J., Gerdes, V. E. A., & Loos, B. G. (2010). Effect of Periodontal Treatment on Glycemic Control of Diabetic Patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 33(2), 421–427. doi:10.2337/dc09-1378

Tervonen, T., Karjalainen, K., Knuuttila, M., & Huumonen, S. (2000). Alveolar bone loss in type 1 diabetic subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(8), 567–571. doi:10.1034/j.1600-051x.2000.027008567.x

Thorstensson, H., Kuylenstierna, J., & Hugoson, A. (1996). Medical Status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(3), 194–202. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1996.tb02076.x>

Tsai, C., Hayes, C., & Taylor, G. W. (2002). Glycemic control of type 2. *Community Dent Oral Epidemiol* *Community Dent Oral Epidemiol* CBlackwell Munksgaard, 30(30), 182–192. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0528.2002.300304.x>

Tschiedel, B. (2014). Complicações crônicas do diabetes. *J. Bras. Med*, 102(5), 7–12. Retrieved from <http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n5/a4502.pdf>

VERNILLO, A. T. (2003). Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *The Journal of the American Dental Association*, 134, 24S–33S. doi:10.14219/jada.archive.2003.0366

Vr, S., Fv, R., Ja, L., Mh, N., Mf, B., Cytokine, D. P. M., & Ribeiro, F. V. (2010). Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects, 1049–1058. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01624.x>

Zhou, M., Rong, R., Munro, D., Zhu, C., Gao, X., Zhang, Q., & Dong, Q. (2013). Investigation of the Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Subgingival Plaque Microbiota by High-Throughput 16S rDNA Pyrosequencing. *PLoS ONE*, 8(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061516>

Zhou, X., Zhang, W., Liu, X., Zhang, W., & Li, Y. (2015). Interrelationship between diabetes and periodontitis: Role of hyperlipidemia. *Archives of Oral Biology*, 60(4), 667–674. doi:10.1016/j.archoralbio.2014.11.008

*Periodontite e Diabetes Mellitus*

Weinspach, K., Staufenbiel, I., Memenga-nicksch, S., Ernst, S., & Geurtsen, W. (2013). Level of information about the relationship between diabetes mellitus and periodontitis - results from a nationwide diabetes information program, 1–8.