



Área de Medicina Dentária

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Associação entre Diabetes Mellitus e Periodontite

Orientador: Professora Doutora Isabel Cláudia Masson Poiães Baptista

Co-orientador: Doutor Tony Assunção Rolo

Por

Ana Filipa Carvalho Batista

Julho de 2010



Área de Medicina Dentária

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Associação entre Diabetes Mellitus e Periodontite

Trabalho final do 5ºano com vista à atribuição do Grau de Mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina Dentária apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Orientador: Professora Doutora Isabel Cláudia Masson Poiares Baptista

Co-orientador: Doutor Tony Assunção Rolo

Por

Ana Filipa Carvalho Batista

Julho de 2010

AGRADECIMENTOS

Gostaria de exprimir o meu profundo reconhecimento a todos os docentes de medicina dentária, por todo o apoio e profissionalismo prestados ao longo de todo este curso, que em muito contribuiu para a minha formação e realização profissional.

À Professora Doutora Isabel Poiares Baptista, os meus sinceros agradecimentos por toda a orientação e apoio, e toda a disponibilidade que me honrou durante a realização deste trabalho.

Ao Doutor Tony Rolo, pelo acompanhamento, incentivo e orientação que me prestou.

À minha família, especialmente à minha mãe, pai e irmã, pelo apoio incondicional, compreensão, motivação e carinho fundamentais durante todo este percurso.

A todos os meus amigos, em especial à Joana, que para além de colega de trabalho exemplar, sempre forneceu todo o apoio, companheirismo e amizade ao longo destes 5 anos.

Por fim, agradeço a todos aqueles que, por qualquer motivo não estão referidos, mas que possam ter contribuído directa ou indirectamente para a realização do presente trabalho.

ÍNDICE

I. RESUMO	4
II. ABSTRACT	4
III. INTRODUÇÃO.....	5
IV. MATERIAIS E MÉTODOS	6
V. DESENVOLVIMENTO	6
A. DOENÇAS PERIODONTAIS	6
(1) Epidemiologia.....	7
(2) Classificação	7
(3) Critérios de Diagnóstico.....	8
(4) Etiologia e Factores de risco.....	9
B. DIABETES MELLITUS.....	11
(1) Epidemiologia.....	11
(2) Classificação	12
a) Diabetes tipo 1.....	12
b) Diabetes tipo 2.....	13
c) Diabetes gestacional	14
d) Outros tipos específicos de diabetes	15
e) Estado pré-diabético - tolerância diminuída à glicose / Anomalia da glicémia em jejum.....	15
(3) Critérios de diagnóstico	16
(4) Complicações da diabetes.....	17
a) Complicações Vasculares.....	188
b) Alterações na cavidade oral.....	18
(b.1) Cárie dentária	18
(b.2) Xerostomia	199
(b.3) Doenças e infecções da mucosa oral	19
(b.4) Disgueusia e outros distúrbios neurosensoriais	19
(b.5) Periodontite	19
C. INTERRELAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS E AS DOENÇAS PERIODONTAIS ..	20
(1) Influência da diabetes na gengivite.....	20
(2) Influência da diabetes na periodontite.....	21
a) Estudos Transversais	22
(a.1) Diabetes tipo 1.....	22
(a.2) Diabetes tipo 2.....	22

(a.3) Diabetes tipo 1 e tipo 2	22
b) Estudos Longitudinais.....	23
(b.1) Diabetes tipo 1.....	23
(b.2) Diabetes tipo 2.....	23
(b.3) Diabetes tipo 1 e tipo 2	23
(3) Mecanismos através dos quais a diabetes influencia o periodonto	24
a) Alterações bioquímicas.....	25
b) Alterações tecidulares	26
c) Alterações imunológicas	28
(4) Influência da periodontite na diabetes.....	30
(5) Mecanismos pelos quais a Periodontite pode influenciar o nível glicémico.....	32
D. ATENDIMENTO DENTÁRIO DO PACIENTE DIABÉTICO	35
VI. CONCLUSÃO	36
VII. BIBLIOGRAFIA.....	38
VIII. ANEXOS.....	48

I. RESUMO

A diabetes mellitus é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicémia, resultantes da deficiência na secreção e/ou na ação da insulina, a qual pode provocar alterações ao nível dos tecidos periodontais, conduzindo ao agravamento da periodontite existente. Tal pode estar associado às perturbações vasculares periféricas que acarretam distúrbios na cicatrização e outras alterações fisiológicas, diminuindo a resposta imunológica com um conseqüente aumento da susceptibilidade às infecções. Por outro lado, é importante salientar que a periodontite pode levar a um descontrolo dos níveis de glicémia, agravando todos os sintomas característicos de uma hiperglicémia.

Neste sentido, é crucial aprofundar o conhecimento dos mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da periodontite associada a diabetes mellitus com vista à melhoria das abordagens preventivas e curativas.

É objectivo do presente trabalho estudar a associação existente entre a periodontite e a diabetes mellitus, e o modo como se influenciam mutuamente, tendo por base uma revisão bibliográfica. Pretende-se saber o tipo de alterações que a diabetes provoca ao nível dos tecidos periodontais, e de que modo influencia a incidência e severidade da periodontite. Por outro lado, é importante aprofundar a interferência que a periodontite provoca relativamente aos níveis de glicémia.

II. ABSTRACT

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from insufficient secretion and / or insulin action, which can cause alterations in periodontal tissues, leading to the aggravation of an existing periodontitis. This can be related to the vascular peripheral diseases that cause disturbances in healing and other physiological perturbations, reducing the immune response and increasing the susceptibility to infections. Additionally, it is important to refer that periodontitis can lead to an alteration of glycemia levels, boosting all the symptoms of hyperglycemia.

Therefore, it is crucial to deepen the knowledge of the mechanisms associated to the physiopathology of periodontitis and related to diabetes mellitus, in order to improve the preventive and curative cares.

This work aims at studying the relation between periodontitis and diabetes mellitus and the way both influence one another, based on a bibliographic review. It pretends to identify the changes

that diabetes can cause to periodontal tissues and the way it influences the recurrence and severity of periodontitis. On the other hand, it is important to clarify the interference that periodontitis can cause to glycemia levels.

III. INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus e a periodontite estão entre as doenças humanas mais prevalentes, sendo que, em muitos pacientes, estes dois problemas médicos estão presentes em simultâneo (Silvestre *et al.* 2009).

As doenças periodontais podem ser definidas como um conjunto de condições patológicas do periodonto marginal, de causa infecciosa e natureza inflamatória (Tonetti 1993), nas quais se enquadra a periodontite.

A susceptibilidade inata do hospedeiro para a periodontite depende de deficiências nas respostas inflamatórias, imunitárias e/ou reparadoras-remodeladoras, estando igualmente condicionadas por factores de risco sistémicos e comportamentais, entre os quais podemos destacar a diabetes e os hábitos tabágicos (Matos 2008).

Visto a microbiota periodontal ser similar em pacientes com diabetes mellitus e não-diabéticos, outros factores tais como a hiperglicémia e anormalidades na resposta imune do hospedeiro, parecem ser os responsáveis pela maior prevalência de periodontite em diabéticos (Alves *et al.* 2007).

Os pacientes com diabetes que têm periodontite, possuem duas condições crónicas, que se podem afectar mutuamente, ambas exigindo avaliações profissionais frequentes e reforço educacional do paciente por parte do médico dentista (Mealey 2006; Taylor 2003).

Uma grande base de evidência sugere que a diabetes está associada a um aumento da prevalência, extensão e severidade da gengivite e periodontite (Silvestre *et al.* 2009; Mealey 2006). São vários os factores que parecem influenciar a progressão e agressividade da periodontite, como é o caso do tipo de diabetes, a idade do paciente (aumento do risco durante e após a puberdade), a maior duração da doença e o controlo metabólico inadequado (Alves *et al.* 2007).

Por outro lado, estudos prospectivos têm mostrado que a periodontite em diabéticos pode estar associada a um menor controlo metabólico, e conseqüentemente, a um aumento das complicações diabéticas (Silvestre *et al.* 2009). Apesar de evidência ambígua, tem sido sugerido que o tratamento periodontal através da redução da inflamação oral, pode contribuir para uma diminuição das complicações diabéticas (Silvestre *et al.* 2009; Mealey 2006).

Existem vários mecanismos que explicam o impacto da diabetes no periodonto (Mealey 2006). O processo inflamatório crónico observado, para além de ter um papel evidente ao nível da periodontite, também se torna um componente importante na patogénese da diabetes e das suas complicações (Mealey 2006).

A inter-relação entre a diabetes e periodontite pode ser explicada pela presença de inflamação crónica que leva a um aumento da circulação de citocinas e mediadores inflamatórios, pela resposta auto-imune perante a infecção periodontal crónica que conduz a uma disfunção endotelial, ou pela presença de certos factores que levam a um aumento da susceptibilidade à periodontite e à diabetes mellitus simultaneamente (Silvestre *et al.* 2009).

Ao longo de vários anos, tentou-se relacionar estas duas patologias, tendo a periodontite sido considerada uma das múltiplas complicações da diabetes (Silvestre *et al.* 2009).

IV. MATERIAIS E MÉTODOS

Para elaborar a presente revisão bibliográfica baseada na evidência científica foi efectuada uma pesquisa online, nas bases de dados Medline / Pubmed, EBSCO, e b-on, bem como uma pesquisa manual em livros e revistas científicas de referência, procurando revisões sistemáticas e estudos clínicos controlados randomizados relacionando a periodontite e a diabetes mellitus.

Para tal, foram usadas as palavras-chave: *periodontal disease, treatment, periodontitis, diabetes mellitus, systematic review, randomized clinical trial.*

Foi seleccionado o conteúdo científico disponível em língua portuguesa e inglesa, publicado entre 1974 e 2010 e cuja temática se enquadrava nos objectivos do presente trabalho.

V. DESENVOLVIMENTO

A. DOENÇAS PERIODONTAIS

As doenças periodontais, conhecidas e tratadas há mais de 5 mil anos, são um conjunto de doenças que afectam o periodonto, cujo curso evolutivo pode levar à perda de inserção e destruição alveolar óssea, culminando em muitos casos com a perda dentária (Highfield 2009).

Com base na classificação actual, a periodontite pode estar associada a pelo menos 16 doenças sistémicas, nas quais existe uma diminuição da resistência do hospedeiro a infecções

ou alterações no tecido conjuntivo gengival que aumentam a susceptibilidade à resposta inflamatória (Armitage 2004).

(1) Epidemiologia

Dados epidemiológicos actualmente disponíveis na Europa, indicam a necessidade urgente de valorizar a periodontite como um problema de saúde pública. A periodontite avançada afecta uma percentagem relativamente baixa de adultos e, embora seja mais frequente na população idosa, apresenta um padrão de progressão razoavelmente compatível com a conservação de uma dentição funcional durante a vida da maioria dos europeus, sendo geralmente incapaz de causar uma redução significativa na qualidade de vida (Sheiham *et al.* 2002).

Em Portugal, quando são consideradas em conjunto todas as formas da sua apresentação clínica, a periodontite é uma das doenças orais mais prevalentes. Todavia, enquanto a gengivite é relativamente comum em todas as idades, a periodontite afecta principalmente os idosos podendo verificar-se em adultos, quando estes se apresentam expostos a certos factores de risco durante um período prolongado (Sheiham *et al.* 2002).

(2) Classificação

A classificação das doenças periodontais tem sofrido várias alterações ao longo do tempo, resultantes de uma expansão do conhecimento dessas doenças. Os sistemas de classificação não devem ser considerados como uma estrutura permanente, devendo adaptar-se às mudanças e evoluir com o desenvolvimento de novos conhecimentos, esperando-se portanto, que eles se alterem ao longo do tempo (Highfield 2009).

A classificação das doenças periodontais que actualmente reúne mais consenso foi estabelecida em 1999 e encontra-se estruturada em 8 grupos: doenças gengivais (induzidas por placa e não induzidas por placa), periodontite crónica (localizada ou generalizada), periodontite agressiva (localizada ou generalizada), periodontite como uma manifestação de doença sistémica, doenças periodontais necrosantes, abscessos periodontais, periodontite associada a lesões endodônticas e deformações ou condições morfológicas ou adquiridas (Highfield 2009; Newman *et al.* 2004).

A periodontite crónica, é reconhecida como sendo a forma mais prevalente, ocorrendo maioritariamente em adultos. A quantidade de destruição deste tipo de periodontite é consistente com a presença de factores locais, sendo a presença de cálculos subgengivais achados frequentes. Normalmente a taxa de progressão da doença é moderada, podendo

contudo apresentar períodos de rápida evolução. A periodontite crónica pode ser modificada ou associada a doenças sistémicas como é o caso da infecção pelo HIV e diabetes mellitus, relação que será abordada posteriormente (Highfield 2009).

A periodontite como manifestação de uma doença sistémica, inclui apenas as patologias em que a doença periodontal surge como consequência de uma doença pré-existente, e exclui as que modificam outros tipos de doença periodontal. Como tal, podemos incluir nesta categoria várias doenças hematológicas, como neutropenia adquirida e leucemia, vários distúrbios genéticos, como a neutropenia familiar e cíclica, síndrome de Down, síndrome de adesão dos leucócitos alterada, Síndrome de Papillon-Lefèvre entre outras patologias. Tal como referido anteriormente, a diabetes e infecção por HIV não se incluem nesta categoria, sendo consideradas como modificadoras da periodontite crónica e agressiva (Highfield 2009).

(3) Critérios de Diagnóstico

Para que se possa efectuar um correcto diagnóstico da doença periodontal é essencial um firme conhecimento clínico do estado de saúde do periodonto, percebendo os sinais e sintomas que caracterizam a doença (Highfield 2009).

O diagnóstico da doença periodontal deve ser baseado em sinais clínicos de inflamação, profundidade de sondagem (PD) e perda de inserção clínica (CAL). Os sinais de inflamação permitem identificar um estado patológico do periodonto. No entanto, não permitem por si só distinguir entre gengivite e periodontite. Igualmente a determinação da perda de inserção por si só não permite fazer um diagnóstico de periodontite, visto esta ser uma doença inflamatória, podendo o periodonto ser considerado saudável em presença de recessão e perda de inserção (Highfield 2009).

A medição da perda de inserção periodontal fornece uma medida valiosa para avaliar a gravidade da perda dos tecidos periodontais, podendo ser indicativa de um anterior processo de doença destrutiva. Como tal, fornece uma medida histórica da extensão e gravidade da actividade da doença no passado (Savage *et al.* 2009).

Para complementar o diagnóstico deve recorrer-se ao registo radiográfico, uma vez que este permite demonstrar a presença de perda óssea marginal, confirmando assim a perda de inserção (Highfield 2009).

Segundo uma revisão sistemática publicada por Savage e colaboradores em 2009, para que se possa considerar um estado patológico do periodonto, a PD deve ser no mínimo de 3 mm e a CAL de 2mm. Os autores comentaram a grande dificuldade na análise dos estudos, devido à

grande diversidade de metodologias e classificações usadas; segundo eles a grande heterogeneidade, principalmente ao nível dos diferentes tipos de sondas usadas e locais e áreas que foram avaliados, puderam contribuir para as diferenças significativas dos resultados obtidos nos estudos analisados (Savage *et al.* 2009).

(4) Etiologia e Factores de risco

A periodontite é considerada uma doença de etiologia multifactorial. Como tal, as bactérias patogénicas por si só não causam periodontite, sendo necessário um hospedeiro susceptível. Vários factores, como a hereditariedade, doenças sistémicas, vírus, stress, factores psicológicos, e certos hábitos (como o tabaco, a dieta e a atitude do paciente perante a doença), podem determinar uma maior susceptibilidade ao desenvolvimento de periodontite (Clarke & Hirsch 1995; Lindhe *et al.* 2003).

No desenvolvimento da doença periodontal podemos definir um factor etiológico primário, constituído por microrganismos patogénicos da placa, e factores de risco secundários, que co-determinam o início, a progressão e a expressão clínica da mesma. Estes factores secundários podem ser alteráveis ou não alteráveis (Lindhe *et al.* 2003).

Quanto aos factores de risco alteráveis, podemos classificá-los em gerais e locais. Nos factores gerais incluem-se as doenças sistémicas (como a diabetes e o HIV), o tabaco, o stress, certos medicamentos (como a ciclosporina, nifedipina e fenilhidantoína), a educação e circunstâncias sociais, o ambiente e a dieta. Quanto aos factores locais pode referir-se a quantidade e composição da saliva, a respiração bucal, as agressões exógenas (mecânicas, químicas, térmicas e actínicas), as reacções alérgicas, o trauma oclusal, bruxismo e outras parafunções (Lindhe *et al.* 2003).

Nos factores de risco não alteráveis inserem-se deficiências genéticas, polimorfismos, raça, sexo e idade (Lindhe *et al.* 2003).

Segundo Tonetti e Claffey (2005) pode afirmar-se que as bactérias específicas, o tabaco e a diabetes mal controlada são factores de risco estabelecidos. No entanto, a obesidade, osteoporose, polimorfismos genéticos, o sexo, a idade, factores socioeconómicos e a raça/etnia, são apenas considerados potenciais factores de risco (Lindhe *et al.* 2003).

A patogenia da doença periodontal requer uma interacção completa entre os microrganismos patogénicos bacterianos e os tecidos do hospedeiro. Vários estudos demonstraram que nem todas as estripes de uma espécie bacteriana específica têm capacidade equivalente para causar destruição, e que, nem todos os hospedeiros têm igual susceptibilidade para sofrer essa

destruição. Portanto, é muito importante identificar as estripes bacterianas mais virulentas e os hospedeiros mais susceptíveis (Newman *et al.* 2004). O planeamento do tratamento em periodontologia, tal como em qualquer outra doença, deve ser baseado na compreensão da etiologia e patogénese da doença. Neste contexto, ao longo das 3 últimas décadas, foi reconhecido que apesar da presença de placa ser a causa da doença, é a susceptibilidade inata do hospedeiro que determina o resultado final do processo da doença (Ohlrich *et al.* 2009).

Podem verificar-se várias alterações no hospedeiro a nível da resposta inflamatória e fisiológica, sistema imune e vascular e a nível da reparação tecidual. Estas alterações têm potencial para modificar a susceptibilidade, apresentação clínica, e progressão da doença, assim como a resposta ao tratamento (Lindhe *et al.* 2003).

Tal como referido anteriormente, os factores genéticos *per se*, não causam a manifestação da doença, apenas aumentam a susceptibilidade. Foram identificados vários factores de risco genéticos associados a defeitos e polimorfismos, como possíveis modificadores da doença periodontal, sendo de referir a alteração do fenótipo dos macrófagos, polimorfismos no gene IL-1, entre outros (Lindhe *et al.* 2003).

É geralmente aceite que o biofilme oral em associação com bactérias anaeróbias constitui o principal factor etiológico de periodontite. O biofilme oral é constituído principalmente por microrganismos e proteínas do hospedeiro que aderem ao dente minutos após a escovagem. O sulco gengival tem uma flora dominada por proporções iguais de *coccos* Gram positivos, especialmente *Streptococcus spp*, e *Actinomyces sp*. Mais tarde, a placa sofre maturação, o que resulta numa flora constituída por microrganismos anaeróbios facultativos, espiroquetas e bastonetes. As proporções de anaeróbios estritos Gram negativos aumentam significativamente, de acordo com o aumento da severidade da doença. A actividade da doença periodontal pode variar entre uma destruição progressiva crónica lenta e breves episódios agudos em surtos com diferentes intensidades e duração (Kesic *et al.* 2008).

A composição da flora microbiana subgengival e a proporção das espécies patogénicas diferem de indivíduo para indivíduo, bem como no próprio indivíduo de local para local. A pesquisa dos agentes patogénicos responsáveis pela doença periodontal está em decurso há mais de 100 anos, e continua até hoje. Actualmente são reconhecidos como principais agentes patogénicos periodontais Gram negativos a *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, espécies de *Capnocytophaga* e *Campylobacter rectus*. Em adição, as seguintes espécies de bactérias puderam igualmente ser isoladas: *Eubacterium spp*, *Peptostreptococcus micros*, *Selenomonas spp* e espiroquetas. O leque de possíveis patogénios foi prorrogado para incluir não só bactérias cultivadas, mas também bactérias não cultiváveis e vírus (Kesic *et al.* 2008).

Para se poder considerar um agente patogénico periodontal, o micorganismo em questão deve encontrar-se em maior número nos locais de patologia activa do que naqueles em que a patologia está inactiva. Deve ainda possuir factores de virulência relevantes para o processo da patologia, e a sua eliminação deve deter a progressão da doença. É igualmente essencial que o micorganismo seja capaz de desencadear uma resposta imunitária humoral ou celular (Kesic *et al.* 2008).

B. DIABETES MELLITUS

A diabetes mellitus faz parte de um grupo heterogéneo de doenças metabólicas, que afectam o metabolismo dos hidratos de carbono caracterizadas por uma elevação anormal dos níveis sanguíneos de glicose (American Diabetes Association 2008; Mealey & Oates 2006; Rose *et al.* 2002). São também identificadas alterações ao nível do metabolismo das proteínas e dos lípidos (Rose *et al.* 2002; Mealey & Oates 2006).

São vários os processos patogénicos que podem levar ao desenvolvimento da diabetes, desde a presença de uma resistência periférica à insulina, a uma destruição auto-imune das células β do pâncreas, com conseqüente deficiência desta hormona (American Diabetes Association 2008).

A hiperglicémia crónica, provoca danos a longo prazo, disfunção e falência em vários órgãos, principalmente a nível dos rins, olhos, nervos, coração e sistema vascular (American Diabetes Association 2008; Mealey & Oates 2006). Poliúria, polidipsia, perda de peso associada a polifagia e visão turva, são alguns dos sintomas típicos característicos de um estado hiperglicémico (American Diabetes Association 2008).

(1) Epidemiologia

Actualmente verifica-se um aumento do número de pessoas com diabetes, o que se deve a um crescimento demográfico, ao envelhecimento da população, a uma maior urbanização e principalmente devido a um aumento da prevalência da obesidade e inactividade física (Wild *et al.* 2004).

Segundo estimativa, a prevalência da diabetes em todo o mundo, para todos os grupos etários, foi 2,8% em 2000 e calcula-se que atingirá os 4,4% em 2030. O número total de pessoas com diabetes deverá aumentar de 171 milhões em 2000 para 366 milhões em 2030. Apesar de se verificar uma maior prevalência de diabetes no sexo masculino, existem mais mulheres do que homens com diabetes (Wild *et al.* 2004). Prevê-se que, entre 2000 e 2030, a população urbana

nos países em desenvolvimento deverá duplicar. O aumento da proporção de pessoas com mais de 65 anos de idade parece ser a mais importante mudança demográfica que contribui para um aumento da prevalência da diabetes (Wild *et al.* 2004).

Considerando-se a alta prevalência da doença, é provável que cada médico dentista observe vários pacientes diabéticos, sendo importante estar alerta para despistar qualquer sintoma de uma diabetes não diagnosticada.

(2) Classificação

Nas últimas décadas, várias foram as alterações introduzidas no que concerne ao diagnóstico e classificação da diabetes. A nova classificação baseia-se na fisiopatologia de cada forma de doença, ao invés da classificação anterior, que tinha como base o tipo de tratamento efectuado (Rose *et al.* 2002; American Diabetes Association 2008; Mealey & Oates 2006).

A grande maioria dos casos de diabetes caem em duas grande categorias etiopatogénicas, sendo que 85 a 90% dos casos de diabetes são do tipo 2, enquanto que a diabetes tipo 1 corresponde apenas a 5 a 10% dos pacientes (American Diabetes Association 2008; Mealey & Oates 2006). A diabetes gestacional e outras formas secundárias de diabetes associadas a outras condições, como é o caso de doença pancreática e distúrbios de terapias medicamentosas e endócrinas, fazem parte dos restantes casos de diabetes (Mealey & Oates 2006).

a) Diabetes tipo 1

A diabetes tipo 1, está geralmente presente em crianças e adolescentes, embora alguns estudos tenham demonstrado que 15 a 30% dos casos são diagnosticados após os 30 anos de idade (Mealey & Oates 2006). Embora estes pacientes raramente sejam obesos, a presença de obesidade não é incompatível com o diagnóstico (American Diabetes Association 2008; Rose *et al.* 2002).

Este tipo de diabetes, anteriormente designada como insulino-dependente, resulta de uma destruição auto-imune das células β do pâncreas, levando a uma ausência total da secreção de insulina (Rose *et al.* 2002; Mealey & Oates 2006). A extensão e o ritmo de destruição celular varia de paciente para paciente: no caso dos pacientes mais velhos, a destruição das células β do pâncreas ocorre mais lentamente e com um início menos abrupto dos sintomas relativamente às crianças (Mealey & Oates 2006; Rose *et al.* 2002).

Nestes pacientes, é possível identificar alguns marcadores da destruição auto-imune, os quais podem ser usados para diagnóstico e para avaliação do risco. (Rose *et al.* 2002; American Diabetes Association 2008; Mealey & Oates 2006) Esses marcadores incluem auto-anticorpos para as células β das ilhotas de Langerhans, para a insulina, para a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD65) e para a tirosina fosfatase IA-2 e IA-2B (American Diabetes Association 2008; Mealey & Oates 2006). A destruição auto-imune das células β , apesar de ter várias predisposições genéticas, também está muito relacionada com factores ambientais, embora estes últimos ainda permaneçam pouco definidos (American Diabetes Association 2008).

A falta de produção de insulina endógena obriga ao uso de insulina exógena, sendo estes pacientes muito susceptíveis ao desenvolvimento de cetoacidose, potencialmente letal (Rose *et al.* 2002; Mealey & Oates 2006).

b) Diabetes tipo 2

A diabetes tipo 2, anteriormente designada de não insulino-dependente, é caracterizada por uma resistência periférica à insulina, particularmente ao nível do músculo, alterando a acção da insulina endógena ao nível das células alvo, o que impede o transporte de glicose nas células. Caracteriza-se igualmente por uma secreção deficiente desta hormona e por um aumento da produção de glicose pelo fígado (Rose *et al.* 2002). Este tipo de diabetes encontra-se com maior frequência em determinados subgrupos raciais e étnicos, sendo mais prevalente em mulheres com diabetes gestacional prévia, e em indivíduos com hipertensão (American Diabetes Association 2008).

Apesar de não haver destruição auto-imune das células β , como acontece na diabetes tipo 1, verifica-se uma alteração na produção da insulina. No entanto, é mantida a capacidade de se produzir alguma quantidade, o que diminui o risco de cetoacidose, podendo esta ocorrer quando associada ao stress fisiológico de uma outra doença, como uma infecção (Mealey & Oates 2006; Rose *et al.* 2002). Com hiperglicémia prolongada, a excreção de grande quantidade de glicose na urina está associada a uma perda de água significativa. Uma falha na reposição desses fluidos perdidos pode levar ao desenvolvimento de um desequilíbrio hidroelectrolítico e à acidose não-cetónica hiperosmolar (Rose *et al.* 2002).

Em muitos pacientes, no início do processo da doença, verifica-se um aumento da produção pancreática de insulina para combater a sua resistência. Perante esta secreção prolongada, ocorre, ao longo do tempo, uma diminuição da produção pancreática desta hormona, o que torna a secreção insuficiente para compensar a resistência à insulina (Rose *et al.* 2002; Mealey & Oates 2006).

Como a hiperglicémia aparece gradualmente e de uma forma geral sem sintomas, os pacientes com este tipo de diabetes podem permanecer sem diagnóstico durante muito tempo (American Diabetes Association 2008; Mealey & Oates 2006). Contudo, apresentam um risco aumentado de desenvolver complicações micro e macrovasculares (American Diabetes Association 2008).

A diabetes tipo 2, encontra-se associada não só a um aumento dos níveis glicêmicos como também à presença de hipertensão, dislipidemia (com aumento dos triglicerídeos e/ou diminuição das lipoproteínas de elevada densidade), obesidade abdominal e aterosclerose (Rose *et al.* 2002). A maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 são obesos ou possuem uma maior percentagem de gordura distribuída predominantemente na região abdominal (American Diabetes Association 2008; Mealey & Oates 2006). O tecido adiposo tem um papel muito importante no desenvolvimento de resistência à insulina, uma vez que se verifica um aumento dos níveis de ácidos gordos livres em circulação. Estes ácidos gordos livres, derivados dos adipócitos, vão inibir a captação de glicose, a síntese de glicogénio, a glicólise, e aumentar a produção de glicose hepática (Mealey & Oates 2006). A obesidade por si só pode ser responsável por uma resistência à insulina sem que exista diabetes (Rose *et al.* 2002). A resistência observada, apesar de melhorar com a redução do peso e tratamento farmacológico, não possibilita um retorno aos valores normais (American Diabetes Association 2008; Mealey & Oates 2006).

Embora a insulina exógena não seja essencial à sobrevivência, ela é muitas vezes usada como parte do tratamento médico (Mealey & Oates 2006).

A componente genética associada a diabetes tipo 2 é mais forte do que no caso da diabetes tipo 1, verificando-se em gémeos monozigóticos um índice de concordância de 90% (Rose *et al.* 2002). No entanto, a idade, a obesidade e a falta de exercício físico são alguns dos factores que aumentam o risco de desenvolver este tipo de diabetes (American Diabetes Association 2008).

c) Diabetes gestacional

Durante a gravidez, observa-se a existência de um estado de resistência à insulina. Para compensar este estado, numa situação normal, a secreção desta hormona aumenta 1,5 a 2,5 vezes. No entanto, há mulheres que possuem uma reserva limitada de células β , o que torna impossível o aumento da produção de insulina para compensar a resistência, desenvolvendo-se um estado de hiperglicémia (Mealey & Oates 2006).

Observa-se um aumento da diabetes gestacional em mulheres com mais de 25 anos e com peso acima do recomendado, com história familiar de diabetes na família ou pertencentes a

grupos étnicos com elevada prevalência desta patologia. (Rose *et al.* 2002) Normalmente, a diabetes gestacional tem início durante o terceiro mês de gestação, e na maioria das mulheres, ocorre um retorno à normoglicémia após o parto. No entanto, permanece um risco aumentado de desenvolvimento posterior de uma diabetes tipo 2 (Mealey & Oates 2006).

Este tipo de diabetes aumenta significativamente o risco de cesariana, de morbidade perinatal e de mortalidade (Rose *et al.* 2002). É importante diagnosticar este problema o mais precocemente possível, uma vez que, o tratamento adequado reduz a morbidade perinatal, melhorando todo o desenvolvimento da gravidez (Rose *et al.* 2002; Mealey & Oates 2006).

d) Outros tipos específicos de diabetes

A diabetes pode também encontrar-se relacionada com várias outras patologias, como é o caso de defeitos genéticos das células β , defeitos genéticos na acção da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, diabetes induzida por drogas ou químicos, infecções, forma incomum de diabetes imuno-mediada, bem como outros síndromes genéticos frequentemente associados a diabetes, nomeadamente Síndrome de Down, Síndrome de Turner, Síndrome de Prader-willi, Síndrome de Klinefelter, entre outros (American Diabetes Association 2008).

e) Estado pré-diabético - tolerância diminuída à glicose / Anomalia da glicémia em jejum

Os pacientes que apresentam uma tolerância diminuída à glicose (TDG) ou uma anomalia da glicémia em jejum (AGJ), apresentam níveis glicémicos que são demasiado elevados para serem considerados normais, mas que, no entanto, não preenchem os requisitos para serem considerados diabéticos (Rose *et al.* 2002; Kidambi *et al.* 2008; American Diabetes Association 2008; Mealey & Oates 2006). Normalmente estes pacientes são normoglicémicos apresentando apenas níveis de glicémia alterados em determinadas condições (Mealey & Oates 2006). No caso da TDG somente se manifesta a hiperglicémia, após desafios com o uso excessivo de glicose, sendo que, os valores de glicémia após prova de sobrecarga (2 horas após administração de 75g de glicose oral) são ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l) e < 200 mg/dl (11,1 mmol/dl). Os pacientes com AGJ apresentam uma alteração da glicose em jejum, com valores ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) e < 126 mg/dl (7,0 mmol/l) (Kidambi *et al.* 2008; American Diabetes Association 2008). (Esquema 1)

Estas duas condições são fortes predictoras para o desenvolvimento futuro de diabetes, sendo que, perto de 30 a 40% dos pacientes com AGJ/TDG desenvolverão diabetes tipo 2 aproximadamente 10 anos após esse diagnóstico (Rose *et al.* 2002).

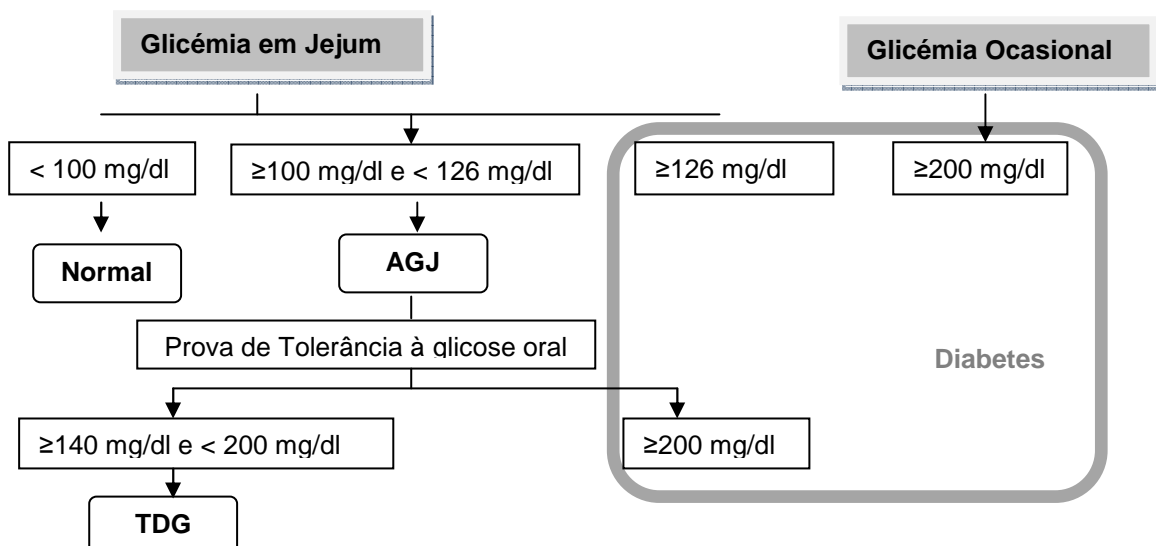
Durante a transição deste estado para o estado de diabetes tipo 2, verifica-se não só um aumento da resistência à insulina como também uma deficiência na sua secreção resultante de uma diminuição do número de células β . Há também um aumento da produção de glicose hepática, o que contribui para a manifestação de sinais clínicos e laboratoriais da diabetes (Rose *et al.* 2002).

(3) Critérios de diagnóstico

Segundo a “American Diabetes Association”, o diagnóstico da diabetes pode ser efectuados de 3 modos, nomeadamente através dos valores de glicémia em jejum \geq que 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l), sendo o jejum definido por não ingestão calórica por um período de 8 horas; Sintomas clássicos de diabetes (polifagia, polidipsia, poliúria e perda de peso) e uma glicémia ocasional ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), sendo que ocasional é definido como qualquer hora do dia independentemente da última refeição; e glicémia ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) duas horas após o teste de tolerância à glicose oral, sendo que este teste deve ser efectuado administrando uma carga de glicose de 75 g dissolvida em 2 dl de água (American Diabetes Association 2008; Soskolne & Klinger 2001). (Esquema 1)

É importante referir que na ausência de sintomas, o diagnóstico não deve ser baseado apenas numa determinação isolada, devendo confirmar-se os valores num dia subsequente (American Diabetes Association 2008).

Esquema 1- Diagnóstico de Diabetes



A Hemoglobina glicosilada (HbA1c), é formada continuamente nos eritrócitos como produto de uma reacção não enzimática entre a glicose e a hemoglobina. Visto esta ligação ser muito estável, a hemoglobina permanece glicosilada durante todo o ciclo de vida dos eritrócitos, que dura aproximadamente 123 ± 23 dias (Mealey & Oates 2006). Assim, este teste mede a quantidade de glicose que se liga à hemoglobina (Rose *et al.* 2002), tendo em conta que aumentos da glicose sanguínea reflectem-se em aumentos da HbA1c (Mealey & Oates 2006; Rose *et al.* 2002).

Actualmente, não é recomendado o uso da hemoglobina glicosilada (HbA1c) para o diagnóstico da diabetes, não só por não existir um teste padrão, como também por muitos países não terem acesso a este tipo de teste (Mealey & Oates 2006; American Diabetes Association 2008). No entanto, em pacientes com diabetes já diagnosticada, este teste tem elevada relevância, uma vez que permite monitorizar o controlo da glicémia, dando-nos uma medida dos níveis médios de glicose sanguínea nos últimos 30 a 90 dias (Mealey & Oates 2006).

De acordo com a “American Diabetes Association”, o valor normal da HbA1c é abaixo dos 6%. Se o valor se encontrar entre 6 e 7%, é aconselhado dieta, exercício físico e/ou medicação, podendo apenas estes cuidados serem suficientes para controlar os valores. No caso do valor da HbA1c estar acima dos 8%, é essencial um mais rigoroso acompanhamento médico do paciente (Mealey & Oates 2006).

Na presença de hiperglicémia, para além da hemoglobina, existem outras proteínas do soro que se encontram glicosiladas, como é o caso da albumina, que possui uma semi-vida de 2 a 3 semanas (Mealey & Oates 2006). Assim, o teste da fructosamina, embora raramente usado, torna-se uma alternativa à HbA1c no controlo da glicémia (Mealey & Oates 2006). O teste da fructosamina, cujo valor normal se encontra entre os 200 e 300 $\mu\text{mol/l}$, pode ser útil quando se pretende reflectir o valor glicémico num curto período de tempo, como por exemplo na gravidez, no início de uma nova terapia, no caso de uma doença médica, ou em casos em que o HbA1c não é confiável, como por exemplo numa anemia (Mealey & Oates 2006).

(4) Complicações da diabetes

A fisiopatologia das complicações da diabetes é muito semelhantes à da periodontite (Matthews 2002). Foram definidos vários mecanismos patológicos associados a elevados níveis glicémicos, entre os quais a activação da via do sorbitol, a formação de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs), os efeitos nocivos do stress oxidativo e o metabolismo lipídico alterado (Lamester *et al.* 2008; Soskolne & Klinger 2001).

a) Complicações Vasculares

As complicações da diabetes estão relacionadas com elevadas concentrações sanguíneas de glicose a longo prazo (Matthews 2002).

A morbidade associada à diabetes de longa duração é resultado de variadas complicações graves envolvendo vasos de grande e médio calibre – patologia macrovascular – bem como da disfunção capilar nos órgãos-alvo – patologia microvascular (Wilson *et al.* 1993).

As complicações macrovasculares derivam de um aumento da aterosclerose, e incluem a doença arterial coronária, doença cerebrovascular e doença vascular periférica (Matthews 2002; Wilson *et al.* 1993). Assim verifica-se um aumento do risco de AVC, enfarte do miocárdio e gangrena das extremidades inferiores (Wilson *et al.* 1993).

Os efeitos da doença microvascular afectam principalmente a retina, os rins e os nervos periféricos (Matthews 2002; Wilson *et al.* 1993). A microangiopatia é a base do desenvolvimento da nefropatia, retinopatia e algumas formas de neuropatias diabéticas. A doença renal progressiva pode levar à insuficiência renal, ao passo que, a retinopatia pode levar à cegueira e a neuropatia, à perda de membros e disestesia (Matthews 2002).

b) Alterações na cavidade oral

A nível da cavidade oral, várias são as manifestações provocadas pela diabetes. A associação existente entre a diabetes mellitus e as doenças periodontais é bem sustentada, verificando-se um aumento da prevalência de gengivite e periodontite. Para além destas alterações tem sido sugerido um aumento da cárie dentária, doenças da mucosa oral, infecções orais como a candidíase, disgueusia, bem como outros distúrbios neurosensoriais (Lamster *et al.* 2008, Matthews 2002).

(b.1) Cárie dentária

A relação existente entre a cárie dentária e a diabetes é bastante complexa e ainda não pode ser sustentada pela literatura existente (Lamster *et al.* 2008; Ship 2003). Sabe-se que os pacientes diabéticos com neuropatia apresentam uma diminuição do fluxo salivar, o que constitui um factor de risco para a cárie dentária. Outro factor a ter em conta, é a ingestão de alimentos ricos em hidratos de carbono, altamente cariogénicos. Verifica-se uma diminuição da sua ingestão em crianças com diabetes tipo 1, ao passo que a diabetes tipos 2, em crianças e adultos, está associada a um elevado consumo destes alimentos (Lamster *et al.* 2008).

(b.2) Xerostomia

Apesar de ainda não ter sido fundamentada nenhuma relação entre a diabetes e a xerostomia, esta alteração tem sido relatada em vários pacientes diabéticos (Lamster *et al.* 2008; Ship 2003). O fluxo salivar pode ser afectado por uma variedade de condições, incluindo o uso de medicamentos e o aumento da idade, e parece ser também afectado pelo grau de neuropatia e sensação de boca seca que acompanha a sede (Lamster *et al.* 2008; Ship 2003).

(b.3) Doenças e infecções da mucosa oral

Em pacientes diabéticos, podem observar-se várias doenças e infecções da cavidade oral, como o líquen plano e a estomatite aftosa recorrente (Lamster *et al.* 2008; Ship 2003). No entanto, nem todos os estudos mostram esta associação, sendo mais consistente a relação existente entre a diabetes e o aparecimento da candidíase oral, que se encontra associada a estados de imunodepressão e presença de xerostomia (Lamster *et al.* 2008; Ship 2003).

(b.4) Disgueusia e outros distúrbios neurosensoriais

A disgueusia ou alteração do paladar é um sintoma referenciado por muitos pacientes diabéticos. No entanto, este achado ainda não foi comprovado pela investigação (Lamster *et al.* 2008; Ship 2003). Este sintoma pode estar relacionado com a presença de xerostomia e alterações do padrão alimentar como tentativa de controlar a doença.

Outros distúrbios neurosensoriais dos tecidos orais e periorais, como o síndrome do ardor bucal e disfagia, têm sido relatados (Lamster *et al.* 2008; Ship 2003).

Um factor a ter em conta é o aumento da dificuldade em executar os procedimentos de higienização oral, que pode ser associada com a presença de retinopatia e de neuropatia periférica que afecta as mãos dos pacientes diabéticos (Lamster *et al.* 2008; Ship 2003).

(b.5) Periodontite

A Periodontite é considerada uma complicação microvascular conhecida e bem documentada da diabetes, sendo que, em 1993 Løe propôs que esta doença fosse considerada a sexta complicação clássica da diabetes (Lamster *et al.* 2008).

São várias as provas, com base em dados epidemiológicos e modelos animais, que sustentam esta relação, permitindo explicar a periodontite como uma complicação da diabetes (Lamster *et al.* 2008; Mealey & Oates 2006; Lacopino 2001).

Em 2008, Taylor e Borgnakke identificaram a periodontite como possível factor de risco para o controlo metabólico da diabetes (Lamster *et al.* 2008). Esta relação bidireccional entre a doença periodontal e a diabetes alerta para a importância dos conhecimentos necessários dos médicos dentistas e higienistas aquando do atendimento odontológico destes pacientes (Lamster *et al.* 2008). Dada a sua importância clínica, esta será objecto de posteriores considerações e análise aprofundada, ao longo deste trabalho.

C. INTERRELAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS E AS DOENÇAS PERIODONTAIS

(1) Influência da diabetes na gengivite

Vários estudos permitem evidenciar a existência de uma forte relação entre a diabetes e a doença periodontal, sendo que, a diabetes constitui um factor de risco de gengivite e periodontite, tendo esta última uma influência nos níveis glicémicos (Mealey & Oates 2006; Taylor 2003; Soskolne & Avigdor 2001; Lacopino 2001). No entanto, é necessário ter especial atenção na análise dos diferentes estudos uma vez que, as populações são muito divergentes, em alguns casos há falta de controlos ou os grupos são demasiado pequenos, as definições de diabetes e de controlo glicémico são variáveis e existem diferentes parâmetros para descrever as condições clínicas presentes (Mealey & Oates 2006).

Alguns autores não encontraram associação significativa entre a diabetes mellitus e a presença de inflamação gengival (Sbordone *et al.* 1998). Pelo contrário, vários outros estudos têm demonstrado a existência de uma relação entre estas alterações, ocorrendo uma maior prevalência e gravidade de gengivite em indivíduos diabéticos. Um estudo relatou que, o grau de inflamação gengival era semelhante entre adultos com diabetes tipo 1 e não diabéticos, com igual nível de acumulação de placa. No entanto, depois de estratificar os pacientes de acordo com o controlo glicémico, verificou-se a existência de níveis mais elevados de hemorragia gengival em pacientes com diabetes mal controlada, relativamente aos indivíduos com bom controlo glicémico. Estes resultados permitiram concluir a existência de uma diminuição do índice hemorrágico quando os níveis glicémicos se encontram controlados (Ervasti *et al.* 1985). De igual modo, outro estudo demonstrou que adultos com diabetes tipo 2 também apresentam níveis mais elevados de inflamação gengival, em comparação com controlos não diabéticos, sendo os níveis maiores quanto mais pobre for o controlo metabólico da diabetes (Cutler *et al.* 1999).

Em crianças com diabetes tipo 1, observou-se uma prevalência de inflamação gengival duas vezes superior, relativamente a crianças não diabéticas com níveis de placa semelhantes (De Pommereau *et al.* 1992). Um estudo longitudinal comprovou um desenvolvimento de inflamação gengival mais rápido e acentuado em indivíduos com diabetes tipo 2, comparativamente a controlos não diabéticos com níveis de acumulação e composição de placa semelhantes. Estas diferenças sugerem a existência de uma resposta gengival hiperinflamatória nos indivíduos diabéticos (Salvi *et al.* 2005).

Assim, após análise de vários estudos, é possível afirmar que a presença da diabetes está frequentemente, mas nem sempre, associada a um aumento da inflamação gengival, podendo o nível de controlo glicémico desempenhar um papel na resposta do periodonto à placa bacteriana (Mealey & Oates 2006).

(2) Influência da diabetes na periodontite

Para além do aumento dos níveis de inflamação gengival, a evidência sugere que a diabetes provoca um aumento do risco de periodontite (Mealey & Oates 2006; Lacopino 2001; Grossi & Genco 2001).

A revisão sistemática efectuada por Papapanou e colaboradores (1996) demonstrou que a maioria dos estudos apontam para a existência de uma condição periodontal mais severa em adultos diabéticos relativamente a não diabéticos. O conjunto de estudos analisados, englobando mais de 3500 indivíduos, evidencia a clara associação entre a diabetes e a periodontite (Papapanou 1996).

Estudos epidemiológicos demonstram um aumento da extensão e gravidade da periodontite (Emrich *et al.* 1991; Shlossman *et al.* 1990). Por exemplo, pode observar-se elevada prevalência e severidade de perda de inserção e perda óssea nos Índios Pima do Arizona, população com maior percentagem de diabetes tipo 2 no mundo (Emrich *et al.* 1991; Shlossman *et al.* 1990).

Uma meta-análise de 2009, elaborada por Chávarry e colaboradores, incluiu 57 estudos: 49 estudos transversais (17 correspondentes ao papel da diabetes tipo 1; 26 ao da diabetes tipo 2; e 6 nos quais não foi discriminado o tipo de diabetes, incluindo pacientes com diabetes tipo 1 e com diabetes tipo 2) e 8 estudos longitudinais (3 correspondentes ao papel da diabetes tipo 1; 3 em relação ao papel da diabetes tipo 2; e 2 onde não foi discriminado o tipo de diabetes) (Chávarry *et al.* 2009). (Tabelas 1 e 2 em anexo)

a) Estudos Transversais

(a.1) Diabetes Tipo 1

Nos estudos transversais relativos a diabetes tipo 1 verificou-se uma associação entre este tipo de diabetes e a periodontite, em 8 dos 17 estudos. Sete estudos mostraram diferenças a nível da profundidade de sondagem (PD) entre os grupos, e quatro estudos mostraram aumento significativo da perda de inserção (CAL) em pacientes diabéticos comparando com não diabéticos. Cinco estudos avaliaram a relação entre a diabetes e a periodontite usando a perda de osso alveolar como parâmetro de avaliação, tendo sido verificadas diferenças entre pacientes diabéticos e não diabéticos num dos estudos (Chávarry *et al.* 2009).

(a.2) Diabetes tipo 2

Em relação à diabetes tipo 2, foram analisados 26 estudos transversais. Dos 16 estudos que avaliaram a CAL entre diabéticos e não diabéticos, 7 mostraram associação positiva entre diabetes mellitus e periodontite. Dos 19 estudos que avaliaram a PD, 6 mostraram diferença significativa na PD entre diabéticos e não diabéticos. Em 7 estudos foi feita uma avaliação radiográfica, sendo que 3 desses estudos demonstraram maior perda de osso alveolar em diabéticos (Chávarry *et al.* 2009).

(a.3) Diabetes tipo 1 e tipo 2

Quanto aos 6 estudos transversais efectuados em pacientes com diabetes tipos 1 e tipo 2, quatro compararam a PD entre pacientes diabéticos e não diabéticos, sendo observada existência de relação em todos eles. Em 4 estudos foi igualmente avaliada a CAL, sendo verificada uma diferença significativa em 2 estudos. Em dois estudos foi também comparada a perda de osso alveolar em pacientes diabéticos e não diabéticos, verificando-se maior perda nos primeiros (Chávarry *et al.* 2009).

Após análise dos resultados dos estudos transversais e cálculo pela técnica do “random-effect model”, para um intervalo de confiança de 95%, conclui-se que a diferença global de CAL entre diabéticos tipo 1 e não diabéticos, avaliada em 8 estudos, não é estatisticamente significativa. Relativamente à diabetes tipo 2, a CAL foi avaliada em 3 estudos, verificando-se existir diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com diabetes tipo 2 e não diabéticos. No que diz respeito à PD, foi comparado, em 10 estudos pacientes com diabetes tipo 1 com não diabéticos, e em 5 estudos pacientes com diabetes tipo 2 com não diabéticos. A diferença

global média de PD entre diabéticos tipo 1 e não diabéticos, não foi estatisticamente significativa. A diferença média da PD entre pacientes com diabetes tipo 2 e não diabéticos foi considerada como estatisticamente significativa (Chávarry *et al.* 2009).

b) Estudos Longitudinais

Relativamente aos oito estudos longitudinais analisados, quatro compararam a progressão da periodontite em pacientes com diabetes e não diabéticos, e quatro investigaram os efeitos da diabetes na resposta ao tratamento periodontal (Chávarry *et al.* 2009).

(b.1) Diabetes tipo 1

Dos três estudos longitudinais efectuados relativamente a diabetes tipo 1, dois (Firalti 1997; Sbordone *et al.* 1998) compararam a progressão da periodontite entre diabéticos e não diabéticos, verificando-se apenas num estudo (Firalti 1997) uma progressão mais pronunciada. O outro estudo (Tervonen e Karjalainen 1997) teve como objectivo investigar a relação existente entre diabetes tipo 1 e a resposta ao tratamento periodontal, não se observando diferença estatisticamente significativa entre pacientes diabéticos e não diabéticos (Chávarry *et al.* 2009).

(b.2) Diabetes tipo 2

Quanto à diabetes tipo 2, três estudos pesquisaram a sua relação com a progressão da periodontite (Novaes *et al.* 1996,1997; Taylor *et al.* 1998; Faria Almeida *et al.* 2006), mostrando um deles um aumento significativo na CAL em diabéticos relativamente aos pacientes não diabéticos (Novaes *et al.* 1996). Um outro estudo mostrou que a progressão da perda alveolar óssea ao longo do tempo é mais elevada em pacientes diabéticos relativamente aos não diabéticos (Taylor *et al.* 1998). O estudo que avaliou o efeito da diabetes na terapia periodontal mostrou diferença estatisticamente significativa na PD com piores resultados em pacientes diabéticos comparativamente aos pacientes não diabéticos, após 6 meses de follow-up (Faria-Almeida *et al.* 2006). (Chávarry *et al.* 2009).

(b.3) Diabetes tipo 1 e tipo 2

Dois estudos que incluíram pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2, tiveram como objectivo analisar o efeito da doença na resposta à terapia periodontal (Westfelt *et al.* 1996; Cristgau *et al.* 1998), não tendo sido detectada diferença a nível dos parâmetros clínicos de avaliação periodontal, nos pacientes com e sem diabetes mellitus, 4 meses (Christgau *et al.* 1998) e 5 anos após a terapia (Westfelt *et al.* 1996). (Chávarry *et al.* 2009).

Após análise cuidadosa dos estudos transversais e longitudinais pode concluir-se que existe uma maior prevalência e incidência de periodontite em pacientes diabéticos relativamente a não diabéticos. O maior risco de progressão da periodontite foi associado a diabetes tipo 2. A técnica estatística de “*random-effect-model*” mostrou uma significativa associação entre o nível de inserção clínica e profundidade da bolsa periodontal, entre pacientes diabéticos tipo 2 e não diabéticos. Como conclusão, os autores consideraram a diabetes tipo 2 como um factor de risco de periodontite. De salientar que os parâmetros clínicos da periodontite não variaram significativamente entre pacientes diabéticos tipo 1 e não diabéticos, e que os estudos longitudinais mostraram resultados contrários. Esta falta de associação entre a diabetes tipo 1 e a periodontite deve-se, provavelmente, à baixa média de idades da população em análise, uma vez que a idade constitui um factor de risco na periodontite. Como tal, são necessários mais estudos, principalmente em indivíduos com idade superior a 20 anos, para que se possa confirmar os efeitos nocivos da diabetes tipo 1 na periodontite (Chávarry *et al.* 2009).

(3) Mecanismos através dos quais a diabetes influencia o periodonto

Qualquer doença sistémica ou processo de doença que afecte negativamente os sistemas de defesa do hospedeiro actua como factor de risco de gengivite e periodontite (Ryan *et al.* 2003).

Os mecanismos que permitem explicar a interacção existente entre a diabetes e a periodontite estão estreitamente relacionados com os mecanismos responsáveis pelo aparecimento das complicações clássicas da diabetes (Mealey & Oates 2006).

Após a constatação da maior prevalência de periodontite em pacientes com diabetes, vários investigadores procuraram explicar os mecanismos biológicos desta associação (Lamster *et al.* 2008; Mealey & Oates 2006). São vários os mecanismos que se encontram alterados no paciente diabético, estando estes associados a um aumento da incidência e severidade de periodontite. O aumento da formação de cálculos relatada em pacientes com diabetes tipo 1 pode ser derivado de um aumento da concentração de cálcio sérico salivar, a nível da parótida e submandibular. O fluído crevicular pode apresentar um aumento duas vezes superior dos níveis de glicose, podendo também verificar-se um aumento dos níveis de ureia. Estas alterações, bem como o espessamento da membrana e a glicosilação da hemoglobina poderiam promover um ambiente que proporcionasse a alteração da flora microbiana (Ryan *et al.* 2003). Alguns estudos relatam proporções mais elevadas de certas bactérias nas bolsas periodontais de pacientes com diabetes, como é o caso da *Capnocytophaga* (Mealey 2006; Mealey & Oates 2006; Lamster *et al.* 2008). No entanto, a maioria dos estudos tem comprovado que a microflora subgengival em pacientes diabéticos com periodontite é equivalente à observada em pacientes com periodontite sem diabetes diagnosticada, sendo

portanto necessários mais estudos que comprovem os efeitos da alteração do microambiente local (Mealey 2006; Lamster *et al.* 2008; Pontes *et al.* 2007; Rose *et al.* 2002). A ausência de diferenças significativas nos potenciais agentes patogénicos, em pacientes com e sem diabetes, sugere uma importante influência da resposta imuno-inflamatória do hospedeiro, no aumento da prevalência e gravidade da periodontite em diabéticos (Mealey & Oates 2006; Pontes *et al.* 2007; Rose *et al.* 2002).

Um grande número de estudos permite afirmar que a hiperglicémia a nível dos tecidos periodontais tem como consequência a destruição da resposta do hospedeiro perante os periodontopatogénicos, uma resposta inflamatória prolongada, alterações microvasculares, destruição da reparação e formação óssea, e cicatrização alterada (Pontes *et al.* 2007). (esquema 2)

A hiperglicémia prolongada constitui um elevado factor de risco para o desenvolvimento de complicações diabéticas. Elevadas concentrações de glicose podem induzir danos indirectamente, através da formação de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs), e danos celulares directos, através da estimulação das vias intracelulares (Pontes *et al.* 2007).

a) Alterações bioquímicas

Quando as proteínas, como o colagénio, ou os lípidos são expostos a elevadas concentrações de glicose, sofrem glicosilação não-enzimática e oxidação. Inicialmente estas alterações são reversíveis, no entanto pode haver um rearranjo do complexo molecular, com consequente formação irreversível das proteínas alteradas, originando os AGEs (Ryan *et al.* 2003; Alves *et al.* 2007; Taylor 2001; Grossi & Genco 1998).

A formação de AGEs está relacionada com o tempo a que o organismo ficou exposto à hiperglicémia. Portanto, quanto maior a duração da diabetes e pior for o controlo glicémico, maior será a quantidade desses produtos em circulação e acumulados ao nível dos tecidos, incluindo o periodonto (Alves *et al.* 2007; Lacopino 2001).

Schmidt e colaboradores (1996) observaram um acúmulo de AGEs a nível gengival, duas vezes superior em pacientes diabéticos, relativamente aos não diabéticos (Schmidt *et al.* 1996).

O efeito biológico dos AGEs é mediado pelos receptores para os AGEs (RAGEs), que são expressados por uma variedade de tipos celulares, incluindo células endoteliais, fibroblastos, linfócitos e monócitos/macrófagos (Pontes *et al.* 2007; Lamster & Lalla 2001; Soskolne & Klinger 2001). Deste modo, a associação dos AGEs com os seus receptores, estimula a produção excessiva de mediadores inflamatórios pelos macrófagos, conduzindo à

transformação do colagénio em compostos menos solúveis e mais resistentes a acção de enzimas, o que contribui para maior dificuldade na cicatrização. Para além destes factos, os AGEs também produzem uma activação dos osteoclastos e colagenases, conduzindo à destruição do osso e do tecido conjuntivo, aumentando a progressão e severidade da periodontite (Pontes *et al.* 2007).

Num estudo efectuado com um modelo animal diabético, verificou-se que após um bloqueio dos RAGEs, os níveis gengivais de TNF- α , Il-6 e metaloproteinases da matriz (MMP) sofriam um decréscimo. A diminuição da acumulação de AGEs nos tecidos periodontais, por sua vez, conduz a uma diminuição da perda óssea alveolar em resposta a *P.gingivalis* (Lalla *et al.* 2000).

b) Alterações tecidulares

Têm sido verificadas várias anormalidades no colagénio induzidas pela diabetes, nomeadamente uma diminuição da sua síntese, um aumento da sua solubilidade ao nível dos tecidos gengivais, pele e tecido ósseo, e um aumento da excreção urinária da hidroxiprolina (aminoácido usado como marcador do colagénio da matriz óssea), e da sua destruição em fragmentos. Estes acontecimentos sugerem um aumento da degradação do colagénio recém-sintetizado em diferentes tecidos do paciente diabético. Estas alterações metabólicas podem predispor as pessoas com diabetes, não só à periodontite, mas também a outras anomalias do tecido conjuntivo, como uma menor capacidade cicatricial (Ryan *et al.* 2003; Soskolne & Klinger 2001).

Quando os níveis de glicémia se encontram muito elevados, os fibroblastos, células primárias reparadoras do periodonto, apresentam a sua função alterada, verificando-se uma diminuição da síntese do colagénio. Para além deste facto, elevadas concentrações de glicose conduzem a um aumento da produção das metaloproteinases da matriz (MMPs), enzimas responsáveis por degradar o colagénio produzido pelos fibroblastos (Mealey & Oates 2006).

Apesar de elevados níveis de MMPs degradarem o colagénio recém sintetizado, o colagénio já existente torna-se altamente reticulado na presença dos AGEs, diminuindo a sua solubilidade. Deste modo, as alterações no metabolismo do colagénio derivam de uma degradação do colagénio recentemente sintetizado pelas MMPs, enquanto nos tecidos acumulam-se grandes ligações cruzadas de macromoléculas de colagénio modificadas por AGEs. Esta mudança na homeostase está directamente relacionada com a alteração da cicatrização em resposta a uma agressão bacteriana crónica (Mealey & Oates 2006).

As células osteoblásticas também estão inibidas, o que conduz a uma formação óssea diminuída, com conseqüente redução das propriedades mecânicas do osso recém-formado (Mealey & Oates 2006). O aumento dos níveis de glicosilação do colagénio ósseo provoca alterações na diferenciação osteoblástica e na produção da matriz extracelular, com conseqüente diminuição da formação óssea. No entanto, o papel dos AGES a nível do metabolismo da reabsorção óssea ainda não é bem esclarecido, sendo os estudos contraditórios (Mealey & Oates 2006).

Perante uma lesão periodontal provocada por uma agressão microbiana crónica, pacientes com hiperglicémia apresentam uma resposta de cicatrização alterada, conduzindo a um aumento da inflamação periodontal com perda óssea e de inserção (Mealey 2006; Mealey & Oates 2006).

Estudos têm demonstrado que, num estado hiperglicémico, a diminuição das células produtoras da matriz (osteoblastos e fibroblastos) deve-se a um aumento da taxa de apoptose. Assim, para além de uma redução da proliferação e diferenciação destas células, também se verifica um aumento da morte celular. Isto sugere uma maior propensão para perda de inserção periodontal em pacientes diabéticos, devido à insuficiência na formação do tecido conjuntivo, resultante de alterações metabólicas de remodelação e degradação dos tecidos (Mealey & Oates 2006; Lacopino 2001).

Foi comprovado, num modelo animal, que em estados de hiperglicémia permanente, os fibroblastos gengivais produzem uma menor quantidade de colagénio e glicosaminoglicanos, sendo a formação do colagénio restaurada com a administração de insulina (Ramamurthy *et al.* 1974).

Tal como referido anteriormente, os AGES induzem o aumento da formação de ligações cruzadas do colagénio, resultando na formação de macromoléculas de colagénio altamente estáveis, resistentes à degradação enzimática normal e ao *turn-over* dos tecidos. Como tal, estas macromoléculas acumulam-se nos tecidos, bem como ao nível das paredes dos grandes vasos, contribuindo para um espessamento dos vasos e estreitamento do lúmen (Mealey & Oates 2006; Rose *et al.* 2002; Grossi & Genco 1998). Para além disso, o colagénio vascular modificado por AGEs tem grande afinidade para as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), levando a uma acumulação destas ao nível das paredes dos vasos com conseqüente desenvolvimento de aterosclerose, característica das complicações macrovasculares da diabetes (Mealey & Oates 2006; Rose *et al.* 2002; Lacopino 2001).

Assim, a acumulação de colagénio modificado por AGEs ao nível da membrana basal das células endoteliais, conduz a um aumento da espessura da microvasculatura, com

consequente alteração do transporte homeostático normal através da membrana (Mealey & Oates 2006; Rose *et al.* 2002).

As alterações microvasculares degenerativas são uma complicação bem conhecida da diabetes, ocorrendo em vários tecidos, incluindo o periodonto. A microangiopatia resulta num comprometimento das trocas celulares de oxigénio, de produtos metabólicos, e outras moléculas, entre os compartimentos intra e extracelulares, afectando assim a resposta do hospedeiro e a reparação dos tecidos, com consequente aumento da gravidade de periodontite (Pontes *et al.* 2007; Alves *et al.* 2007; Lacopino 2001).

A formação dos AGES encontra-se também associada com o aumento da produção do factor de crescimento endotelial (VEGF), uma citocina multifuncional que induz a neovascularização, desempenhando um importante papel nas complicações microvasculares da diabetes (Mealey & Oates 2006; Rose *et al.* 2002; Lamster & Lalla 2001; Grossi & Genco 1998).

c) Alterações imunológicas

Na maioria dos pacientes diabéticos, a função das células envolvidas na resposta imunológica, incluindo neutrófilos, monócitos e macrófagos, encontra-se alterada (Mealey 2006; Mealey & Oates 2006).

Uma vez que as células inflamatórias como os monócitos e os macrófagos possuem receptores para os AGEs (RAGEs), estas permitem uma alteração do fenótipo dos mesmos, aumentando a resposta imunitária contra os patogénios periodontais (Mealey & Oates 2006; Rose *et al.* 2002). Consequentemente verifica-se, ao nível do fluido crevicular, um aumento da produção de citocinas pro-inflamatórias, Il-1 β , Il-6, PGE2 e TNF- α (Soskolne & Klinger 2001; Mealey & Oates 2006; Grossi & Genco 1998; Lacopino 2001). O processo inflamatório crónico que se desencadeia, conduz ao aparecimento de lesões ateromatosas nos vasos sanguíneos, com consequente aumento da prevalência e gravidade de periodontite (Mealey & Oates 2006; Lacopino 2001). A interacção AGE-RAGE nos monócitos provoca um aumento do stress oxidativo, processo que também se observa devido a acumulação de AGEs (Mealey & Oates 2006).

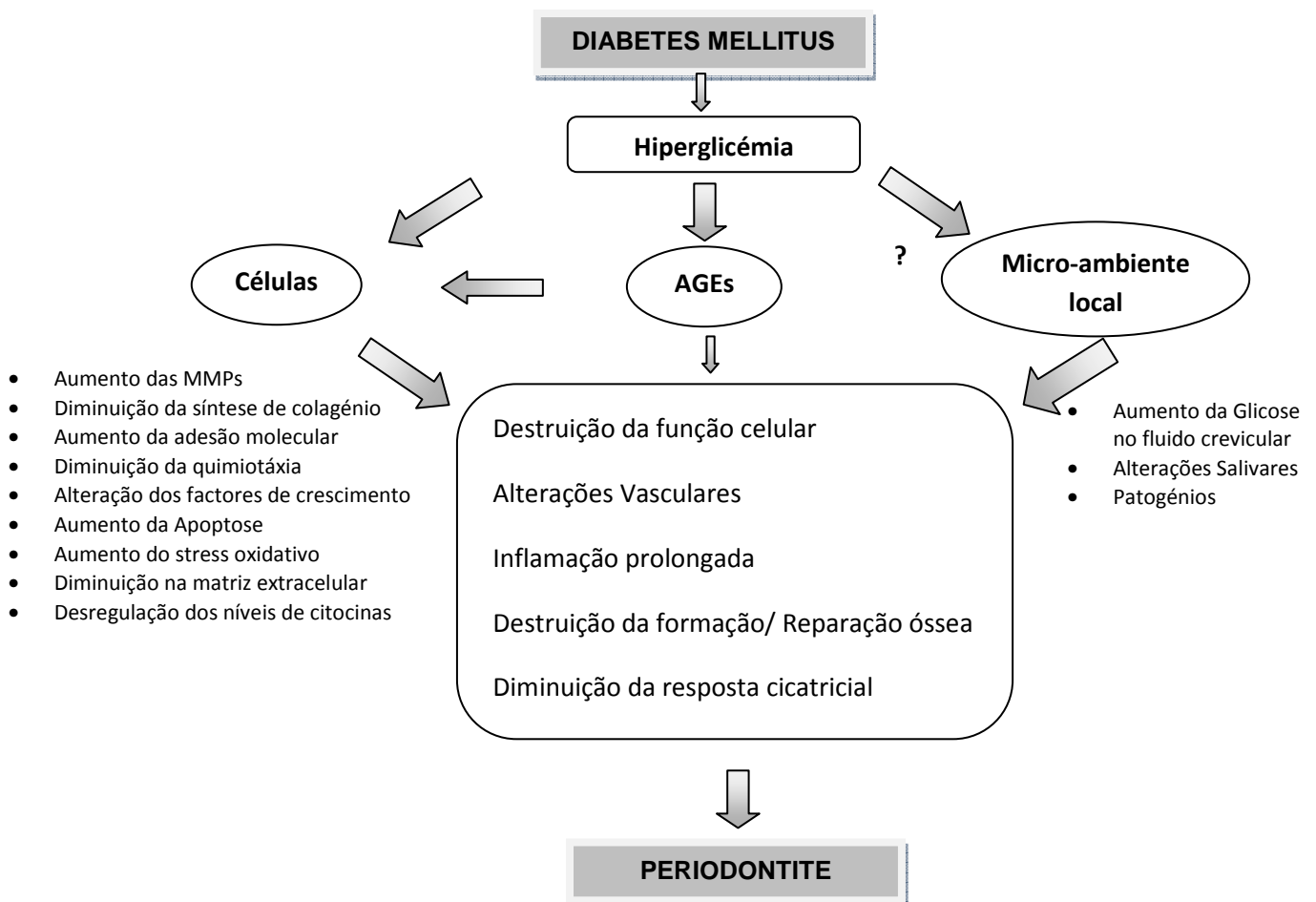
A quimiotaxia, adesão e fagocitose dos neutrófilos está frequentemente destruída. Assim, uma inibição da função destas células, que constituem a primeira linha de defesa do hospedeiro, evita a destruição de bactérias presentes na bolsa periodontal, contribuindo para um aumento da destruição periodontal (Mealey & Oates 2006; Mealey 2006; Rose *et al.* 2002). Acrescenta-se ainda a desregulação da resposta imuno-inflamatória. Em resposta a patogénios periodontais, e uma vez diminuída a função dos neutrófilos, os macrófagos e os monócitos

podem reagir produzindo elevados níveis de citocinas pro-inflamatórias e mediadores como o TNF- α , o que conduz, tal como foi referido anteriormente, a um aumento da destruição dos tecidos do hospedeiro. Elevados níveis de TNF- α são encontrados no sangue e no fluido crevicular, o que sugere uma hiperreactividade tanto local como sistémica desta linha de células imunes (Mealey 2006).

O nível de citocinas inflamatórias no fluido crevicular, está directamente relacionado com o controlo glicémico da diabetes (Mealey 2006; Mealey & Oates 2006). Um estudo desenvolvido por Engebretson (2004) e colaboradores relatou a presença, no fluido crevicular, de níveis de interleucina 1- β (IL-1 β) duas vezes superiores em indivíduos com valores de HbA1c acima dos 8%, em comparação com indivíduos cujos níveis eram iguais ou inferiores a este valor (Engebretson *et al.* 2004).

Deste modo, a diabetes tem sido associada a uma inflamação generalizada de baixo grau, caracterizada por uma alteração dos mediadores inflamatórios, particularmente o factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), e interleucinas (IL-1 β e IL-6) (Pontes *et al.* 2007).

Esquema 2 – Mecanismos pelos quais a diabetes aumenta a susceptibilidade de periodontite (Adaptado de Pontes *et al.* 2007)



Pode concluir-se que AGEs parecem ser um dos principais responsáveis pelas alterações que levam ao desenvolvimento de periodontite, visto estarem relacionados com uma diminuição da eficiência dos neutrófilos, aumento da destruição do tecido conjuntivo e ósseo, danos vasculares, e produção excessiva de mediadores inflamatórios.

(4) Influência da periodontite na diabetes

Existem evidências crescentes de que a periodontite pode afectar a saúde geral dos pacientes, tendo um impacto significativo no estado metabólico da diabetes, piorando o controlo glicémico com o tempo (Lamster *et al.* 2008; Mealey & Oates 2006).

Taylor e colaboradores relataram que, quando se comparavam pacientes diabéticos com e sem periodontite, com moderado a bom controlo da glicémia, os pacientes com periodontite apresentavam uma maior probabilidade de ter um mau controlo glicémico (Taylor *et al.* 1996).

Num estudo longitudinal de casos controlo verificou-se que, 82% dos pacientes diabéticos com periodontite severa apresentavam um aumento do risco de outras complicações diabéticas, desenvolvendo uma ou mais alterações cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricas. Pelo contrário, apenas 21% dos pacientes diabéticos sem periodontite desenvolveram estas alterações (Thorstensson *et al.* 1996).

Vários estudos se têm debruçado sobre o modo como o tratamento periodontal interfere nos níveis glicémicos. No entanto, estes apresentam resultados bastante contraditórios, principalmente no que diz respeito ao efeito da terapia antibiótica no controlo dos níveis glicémicos.

Estudos efectuados em pacientes com diabetes, tipo 1 e tipo 2, com periodontite severa, revelaram melhorias no controlo glicémico após tratamento periodontal com raspagem e alisamento radicular (RAR) e doxicilina sistémica. Esta melhoria foi evidenciada por uma redução em 10% nos níveis de HbA1c, 2 a 3 meses após o tratamento (Miller *et al.* 1992; Grossi *et al.* 1996,1997).

Contrariamente, Rodrigues e colaboradores (2003), documentaram a existência de um melhor controlo glicémico, em pacientes diabéticos com periodontite, quando tratados apenas com RAR relativamente aos que foram sujeitos a tratamento periodontal com RAR e Amoxicilina/Ácido Clavulâmico sistémico (Rodrigues *et al.* 2003).

Janket e colaboradores, numa meta-análise de 2005 que incluiu 10 estudos de intervenção abrangendo um total de 456 pacientes, documentaram a existência de uma redução média ponderada de 0,4 % em valores absolutos nos níveis de HbA1c, após tratamento periodontal.

No entanto, quando se associava terapia antibiótica sistémica adjuvante ao tratamento mecânico, a redução média absoluta de HbA1c foi de 0,7%. É de salientar que nenhum destes valores foi considerado como estatisticamente significativo (Janket *et al.* 2005).

Taylor e Borgnakke, numa revisão da literatura de 2008, constataram que em sete ensaios clínicos controlados randomizados (Aldridge *et al.* 1995; Aldridge *et al.* 1995; Skaleric *et al.* 2004; Grossi *et al.* 1996,1997; Kiran *et al.* 2005; Rodrigues *et al.* 2003; Jones *et al.* 2007), nos quais se avaliou o efeito da terapia periodontal sobre o controlo glicémico, quatro apresentaram um efeito positivo, evidenciado pela redução dos níveis de HbA1C (Skaleric *et al.* 2004; Grossi *et al.* 1996,1997; Kiran *et al.* 2005; Rodrigues *et al.* 2003). Em quatro dos sete estudos foi usada terapêutica antibiótica, três com aplicação sistémica (Grossi *et al.* 1996,1997; Rodrigues *et al.* 2003; Jones *et al.* 2007), e um com aplicação local (Skaleric *et al.* 2004). Três desses 4 estudos (Skaleric *et al.* 2004; Grossi *et al.* 1996,1997; Rodrigues *et al.* 2003) indicaram um efeito benéfico. No entanto, é importante referir que num estudo se verificou uma melhoria significativa no grupo controlo positivo que não recebeu antibioticoterapia sistémica (Rodrigues *et al.* 2003), e outro estudo clínico randomizado mostrou efeito benéfico sem o uso de terapia antibiótica (Kiran *et al.* 2005). (Tabela 3 em anexo)

Estes mesmos autores analisaram ainda 13 estudos não randomizados e controlados, e mostraram que em 8 se observou um efeito benéfico no controlo glicémico, após o tratamento periodontal (Taylor & Borgnakke 2008).

Uma recente revisão sistemática e meta-análise de Fevereiro de 2010, elaborada por Teeuw e colaboradores, com rigorosos critérios de inclusão, analisou cinco estudos clínicos: 2 controlados (CCT) (Promsudthi *et al.* 2005; Katagiri *et al.* 2009) e 3 randomizados (RCT) (Jones *et al.* 2007; Kiran *et al.* 2005; Stewart *et al.* 2001), dois dos quais foram igualmente incluídos na revisão acima descrita. Foram assim incluídos nesta meta-análise, 199 pacientes pertencentes ao grupo de intervenção e 183 pertencentes ao grupo controlo, seguidos durante um período de 3 a 9 meses. Todos os indivíduos pertencentes ao grupo de intervenção receberam tratamento com RAR com antibioticoterapia local ou sistémica (Jones *et al.* 2007; Katagiri *et al.* 2009; Promsudthi *et al.* 2005) ou sem terapia antibiótica (Kiran *et al.* 2005; Stewart *et al.* 2001). Os pacientes pertencentes ao grupo controlo não receberam qualquer tipo de intervenção. Dois dos cinco estudos (Kiran *et al.* 2005; Stewart *et al.* 2001) demonstraram uma melhoria significativa no controlo metabólico após tratamento periodontal, evidenciada por uma diminuição significativa nos níveis de HbA1c em comparação com o grupo controlo. Nos restantes 3 estudos (Katagiri *et al.* 2009; Jones *et al.* 2007; Promsudthi *et al.* 2005) verificou-se uma diminuição dos níveis de HbA1c após terapia periodontal, no entanto estes valores não foram considerados estatisticamente significativos. Após análise dos resultados foi demonstrado que, os pacientes com diabetes tipo 2 apresentavam um melhor controlo da

glicemia após tratamento periodontal, relativamente aos pacientes pertencentes ao grupo controlo. Os estudos da meta-análise demonstraram uma diferença média ponderada de variação da HbA1c de -0,40% (95% IC -0,77% para -0,04 P= 0,03), favorecendo a intervenção periodontal em pacientes diabéticos tipo 2. No entanto, esta melhoria em percentagem de HbA1c deve ser interpretada com cuidado devido à grande heterogeneidade entre os estudos. Nesta mesma meta-análise verificou-se que, os estudos nos quais se observou uma redução significativa nos níveis de HbA1c foram aqueles em que não foi usada qualquer terapia antibiótica adjuvante (Teeuw *et al.* 2010). (Tabela 3 em anexo)

Uma recente revisão sistemática de Maio de 2010, elaborada por Simpson e colaboradores, incluiu 7 estudos, tendo-se verificado uma diferença percentual média de - 0,40% na HbA1c, 3 a 4 meses após terapia periodontal com RAR e instrução e motivação higiénicas (associadas ou não a antibioticoterapia), comparativamente a nenhum tratamento efectuado (Simpson *et al.* 2010). Este valor representa uma redução estatisticamente significativa nos níveis de HbA1c após tratamento periodontal, tal como foi demonstrado na meta-análise desenvolvida por Teeuw.

Este conjunto de estudos demonstra que é ainda controverso se o uso de antibióticos é benéfico em termos de melhoria do estado periodontal e no controlo dos níveis glicémicos.

Todos os dados relativamente ao efeito da terapia periodontal no controlo dos níveis glicémicos são muito conflituantes e difíceis de interpretar, especialmente tendo em conta a ampla gama de regimes de tratamento médico usados nas populações. Vários problemas sobrevêm nos diversos estudos, principalmente devido ao tamanho inadequado da amostra, a uma mistura de pacientes diabéticos tipo 1 e diabéticos tipo 2, à confusão derivada dos efeitos do tabagismo e da medicação, entre outros. Estes factores demonstram a necessidade de mais estudos para que se possa determinar se a terapia periodontal, com ou sem antibiótico adjuvante, oferece um benefício significativo no controlo glicémico.

(5) Mecanismos pelos quais a Periodontite pode influenciar o nível glicémico

Os efeitos da periodontite sobre o controlo da diabetes têm sido alvo de vários estudos, sendo mais recente o conceito de que a periodontite interfere nos níveis glicémicos (Mealey 2006).

Tanto a periodontite como a diabetes, especialmente a tipo 2, possuem um forte componente inflamatório (Mealey 2006). O efeito da periodontite no controlo glicémico resulta da natureza da resposta inflamatória, ao nível dos tecidos periodontais (Lamster *et al.* 2008).

Qualquer aumento da inflamação sistêmica, quer seja provocada por uma bacteriemia ou infecção viral, conduz a um aumento da resistência à insulina, tornando complicado o controle dos níveis de glicemia (Mealey 2006). Esta resistência ocorre tanto em pacientes diabéticos como em não diabéticos, podendo persistir por um período de semanas ou meses após a recuperação clínica da infecção (Rose *et al.* 2002).

Existe um crescente corpo de evidências que apoiam o facto de que a infecção periodontal com microrganismos gram-negativos, afecta negativamente o controle glicémico (Teeuw *et al.* 2010). Vários estudos sugerem que, pacientes com periodontite, especialmente os colonizados com gram-negativos como *P.gingivalis*, *Tannerella forsythensis* e *Prevotella intermedia*, apresentaram níveis mais elevados de marcadores inflamatórios no soro em comparação aos indivíduos sem periodontite (Mealey 2006). A disseminação sistêmica quer das bactérias quer dos seus produtos, conduz a um estado de bacteriemia e endotoxemia com consequente aumento dos níveis séricos dos marcadores inflamatórios (Mealey & Oates 2006). Deste modo, pacientes com periodontite podem apresentar níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no soro (Mealey 2006). (Esquema 3)

Em pacientes diabéticos, as células hiperinflamatórias do sistema imunológico podem exacerbar a produção elevada de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-6, IL-1, TNF- α e antagonistas da insulina. Estes mediadores entram no sistema circulatório, via circulação periodontal, e podem afectar os tecidos e os órgãos à distância (Lamster *et al.* 2008; Taylor 2003).

Assim, é agora reconhecido que, uma periodontite grave ou moderada inadequadamente controlada, pode produzir um aumento da carga inflamatória sistêmica. Está provado que em pacientes com periodontite, sem outras doenças aparentes, os níveis de proteína C-reativa (PCR), são mais elevados em comparação com indivíduos sem periodontite. Da mesma forma, tem sido sugerido que um desequilíbrio microbiológico no intestino pode aumentar a carga de bactérias gram-negativas e que, através da fuga de lipopolissacarídeos para a circulação, aumenta também a carga inflamatória sistêmica. O aumento da inflamação (principalmente devido ao TNF- α e IL-1 β), por sua vez, provoca um aumento da resistência à insulina (Teeuw *et al.* 2010; Grossi & Genco 1998).

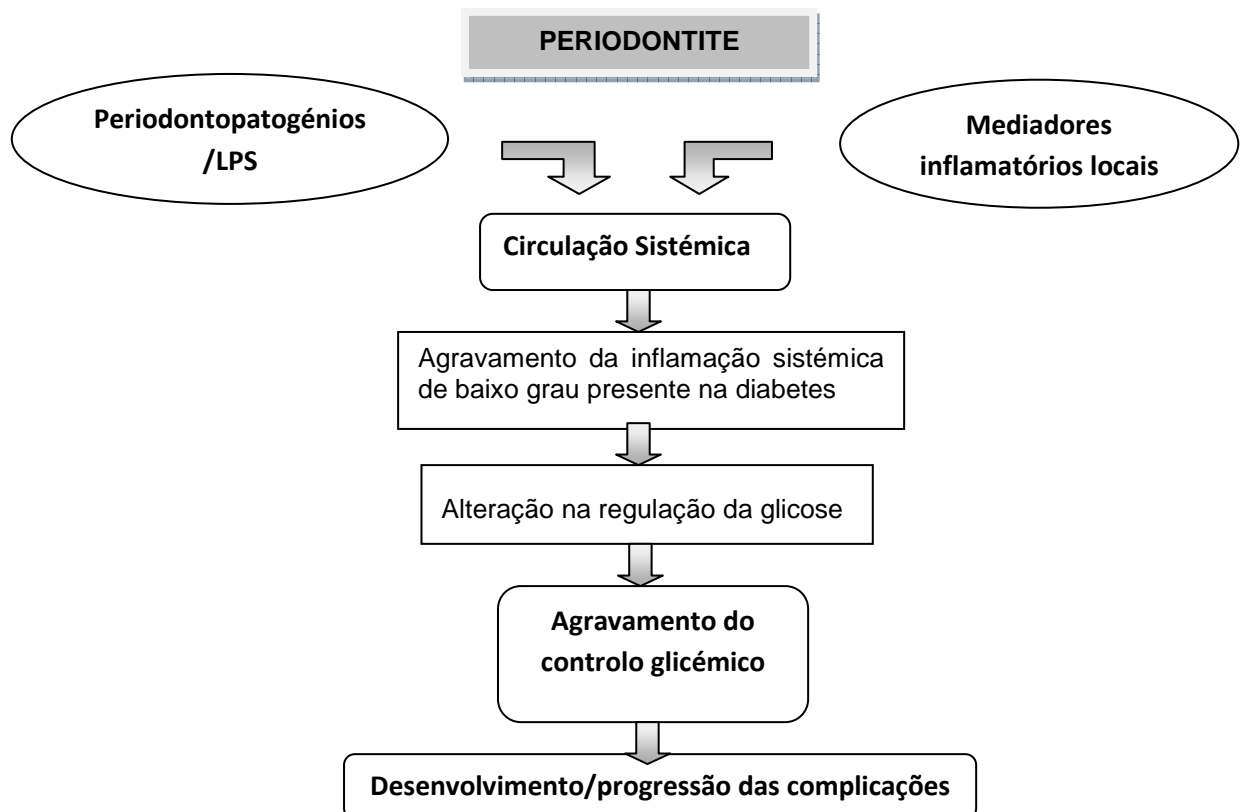
Assim, na diabetes tipo 2, o paciente que já apresenta resistência à insulina, mostrará resistência reforçada pela infecção, podendo exacerbar, consideravelmente, o controle inadequado da diabetes. Na diabetes tipo 1, a presença de infecção pode induzir um aumento da resistência à insulina, podendo as doses prescritas desta hormona, serem insuficientes para manter um bom controle glicémico (Rose *et al.* 2002).

O tratamento periodontal, realizado para diminuir a carga bacteriana e a inflamação, pode restaurar a sensibilidade à insulina ao longo do tempo, resultando num melhor controlo metabólico (Rose *et al.* 2002).

Elevados níveis séricos de proteínas de fase aguda, tais como a PCR e o fibrinogénio, podem ser observadas em doenças inflamatórias crónicas como é o caso da obesidade, aterosclerose e resistência à insulina (Mealey & Oates 2006).

Múltiplos mecanismos estão envolvidos na regulação da sensibilidade e resistência à insulina, incluindo adipocinas, factores genéticos, stress circundante, e mediadores inflamatórios. Como condição inflamatória, a periodontite pode ter um papel neste processo (Mealey & Oates 2006).

Esquema 3- Mecanismos pelos quais a periodontite influencia o controlo glicémico (Adaptado de Pontes *et al.* 2007)



Apesar de bem conhecido o modo como a diabetes influencia a progressão da periodontite, mais recente é o conhecimento do impacto das doenças periodontais no controlo glicémico, sendo necessários mais estudos para esclarecer o modo como as doenças inflamatórias periodontais podem afectar a resistência à insulina, o controlo glicémico e o risco de desenvolvimento de outras complicações diabéticas.

D. ATENDIMENTO DENTÁRIO DO PACIENTE DIABÉTICO

A diabetes mellitus afecta pessoas de todas as idades, verificando-se um crescente aumento da sua prevalência. Para que se possam fornecer tratamentos orais seguros e eficazes, é essencial cumprir cuidados necessários que exigem um conhecimento aprofundado da doença.

Os pacientes que se encontrem no consultório dentário com achados intrabucais sugestivos de diabetes não diagnosticada devem ser questionados cautelosamente. Devem direccionar-se as perguntas de forma a esclarecer se existe história de polidipsia, poliúria, polifagia ou recente perda de peso sem explicação (Rose *et al.* 2002).

O paciente com diabetes bem controlado e sem complicações significativas pode, geralmente, ser manipulado da mesma forma que o paciente não diabético, com raras excepções de sinais e sintomas de hipoglicémia durante o tratamento (Rose *et al.* 2002).

É importante o médico dentista estar ciente que, os pacientes com uma diabetes mal controlada apresentam grande susceptibilidade ao desenvolvimento de infecções, sendo por isso recomendada terapia antibiótica antes de uma cirurgia dento-alveolar, como modo de prevenir os défices na cicatrização (Ship 2003; Rose *et al.* 2002). De acordo com os resultados de um estudo, o risco de infecção encontra-se directamente relacionado com os níveis de glicémia em jejum. Pacientes com níveis abaixo de 206 mg/dl não apresentam risco aumentado, ao passo que pacientes com glicémia em jejum superior a 230mg/dl apresentam um aumento de 80% de risco de infecção (Ship 2003).

Apesar do tipo de tratamentos a efectuar nos pacientes diabéticos não diferirem muito relativamente aos pacientes não diabéticos, estes exigem um acompanhamento mais rigoroso, sendo essencial uma constante comunicação com o médico assistente (Ship 2003).

No tratamento do paciente diabético devem ser tomados alguns cuidados, apostando na redução do stress e no controlo adequado da dor, podendo incluir-se procedimentos de sedação e analgesia. Em situações de stress, a epinefrina e a secreção de cortisol sofrem um aumento. Estas duas hormonas interferem com o controlo metabólico levando a um aumento dos níveis glicémicos (Rose *et al.* 2002).

Foi recomendado durante algum tempo, a execução dos tratamentos dentários na parte da manhã. No entanto, a hora das consultas deve depender do regime medicamentoso a que o paciente obedece. Sempre que possível, os tratamentos dentários devem ser planeados antes ou depois das horas de pico da insulina, prevenindo-se crises de hipoglicémia (Rose *et al.* 2002). Deve recomendar-se ao paciente que traga sempre para a consulta o seu glucosímetro, permitindo assim um melhor controlo dos níveis glicémicos. Assim, quando a glicémia está baixa ou perto do normal, o paciente pode consumir hidratos de carbono antes do início do

tratamento. Se pelo contrário, o nível de glicose pré-tratamento se encontra muito elevado (por exemplo, superior a 300mg/dl), pode sugerir-se o não atendimento do paciente até que os níveis glicêmicos se encontrem melhorados (Rose *et al.* 2002).

Algumas medicações usadas pelos médicos dentistas podem interagir com o controlo glicémico. Grandes quantidades de adrenalina podem antagonizar os efeitos da insulina, levando a um estado de hiperglicémia. O uso de corticosteróides sistémicos pode agravar severamente o controlo glicémico, sendo que, pacientes que usem medicação hipoglicemiante oral podem necessitar de terapêutica com insulina para manter o controlo glicémico (Ship 2003). Por outro lado, pode promover-se um estado de hipoglicémia através do uso de aspirina, antidepressivos e antibióticos sulfamidas (Ship 2003).

Muitas formas de terapia dentária podem não interferir com o controlo metabólico da diabetes. No entanto, para além do stress, também a cirurgia dento-alveolar e infecções oro-faciais podem aumentar os níveis de glicose sanguínea e as exigências metabólicas de insulina. É importante ter em consideração estes aspectos, e estar sempre em contacto com o médico assistente, uma vez que pode ser necessário alterar a medicação do paciente, como acontece no caso de uma infecção aguda, na qual se deve aumentar as doses de insulina (Ship 2003).

A comunicação entre o médico assistente e o médico dentista deve ser bidireccional. O médico assistente deve estar sempre informado sobre as manifestações orais da doença, e deste modo conseguir uma melhor regulação dos níveis glicêmicos. Por outro lado, o médico dentista deve ter conhecimento dos valores glicêmicos do paciente, permitindo um melhor controlo da saúde oral do paciente (Ship 2003).

VI. CONCLUSÃO

Um grande conjunto de estudos permite afirmar com evidência a existência de uma relação bidireccional entre a diabetes e a periodontite. Assim pode afirmar-se que pacientes diabéticos apresentam uma maior prevalência e incidência de periodontite, relativamente aos não diabéticos. Verifica-se, relativamente à diabetes tipo 2, um aumento da progressão da periodontite. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar esta mesma relação na diabetes tipo 1.

Evidências crescentes têm demonstrado uma relação entre a periodontite e o estado de saúde geral dos pacientes, piorando o controlo glicémico com o tempo. Assim, a intervenção com tratamento periodontal apresenta resultados positivos ao nível do controlo glicémico, verificando-se uma diminuição dos níveis de HbA1c. Quanto ao uso de antibióticos, é ainda

controverso se são benéficos em termos de melhoria no controlo metabólico da diabetes, sendo necessários mais estudos para que se possa determinar se a terapia periodontal, com ou sem antibiótico adjuvante, oferece um benefício significativo no controlo glicémico.

Considerando a incidência e prevalência crescente da diabetes, é de vital importância que o clínico conheça a sua etiologia, factores de risco, os seus mecanismos de acção e complicações, e deste modo prestar os cuidados médicos mais indicados perante este tipo de pacientes.

Como a Diabetes apresenta múltiplas complicações, estes pacientes devem ser consciencializados para a importância do controlo glicémico e da saúde oral.

Cabe ao médico dentista, o dever de explicar ao paciente diabético, as relações que existem entre a diabetes e as doenças periodontais, realçando que elevados níveis glicémicos estão associados a um aumento da probabilidade de desenvolver periodontite. Deve igualmente esclarecer-se a importância do controlo da periodontite e o modo como este poderá ajudar a melhorar os níveis glicémicos.

Deste modo, o médico dentista tem um papel de destaque não apenas a nível da saúde oral do paciente, como também na sua saúde geral, sendo de salientar a importância de um trabalho conjunto com o médico assistente para o diagnóstico e redução das respectivas complicações, de uma das doenças que se prevê de maior destaque no futuro, e que, no presente permanece ainda pouco valorizada.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Aldridge JP, Lester V, Watts TL, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1995; 22: 271–275. *In* Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Diseases.* 2008; 14: 191-203.
2. Alley CS, Reinhardt RA, Maze CA, DuBois LM, Wahl TO, Duckworth WC et al. HLA-D and T lymphocyte reactivity to specific periodontal pathogens in type 1 diabetic periodontitis. *J Periodontol.* 1993; 64:974–979. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
3. Alpagot T, Silverman S, Lundergan W, Bell C, Chambers DW. Crevicular fluid elastase levels in relation to periodontitis and metabolic control of diabetes. *J Periodont Res.* 2001; 36: 169-17.
4. Alves C, Andion J, et al. Mecanismos Patogênicos da Doença Periodontal Associada ao Diabetes Melito. *Arq Bras Endocrinol Metabo.* 2007; 51(7): 1050- 1057.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31 (1): S55-S60.
6. Aren G, Sepet E, Özdemir D, Dinççag N, Güvener B, Firatli E. Periodontal health, salivary status and metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2003;74:1789–1795.
7. Armitage C. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000.* 2004; 34: 9-21.
8. Borges-Yáñez SA, Irigoyen-Camacho ME, Maupomé G. Risk factors and prevalence of periodontitis in community-dwelling elders in Mexico. *J Clin Periodontol.* 2006; 33:184–194.
9. Bulut S, Develioglu H, Taner IL, Berker E. Interleukin-1 beta levels in gingival crevicular fluid in type 2 diabetes mellitus and adult periodontitis. *J Oral Sci.* 2001;43:161–177. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
10. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol.* 2005;76:418–425.
11. Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
12. Cherry-Peppers G, Ship JA. Oral health in patients with type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 1993;16:638–641. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.

13. Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol.* 1998; 25: 112-124.
14. Clarke NG, Hirsch RS. Personal risk factors for generalized periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1995; 22: 136-145.
15. Collin HL, Sorsa T, Meurman JH, Niskanen L, Salo T, Ronka H et al. Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontal Res.* 2000;35: 259–265.
16. Collin H-L, Uusitupa M, Niskanen L, Kontturi Närhi V, Markkanen H, Koivisto A-M et al. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1998;69:962–966.
17. Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Lacopino AMI. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *J Periodontol.* 1999; 70: 1313-1321.
18. De Pommereau V, Dargent-Paré C, Robert JJ, Brion M. Periodontal status in insulin-independent diabetic adolescents. *J Clin Periodontol.* 1992; 19: 628-632.
19. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1991; 62: 123-131. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127. *In* Mealey BL, Oates TW. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontol.* 2006; 77: 1289-1303.
20. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 β and glycemic in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2004; 75: 1203-1208. *In* Mealey BL, Oates TW. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontol.* 2006; 77: 1289-1303.
21. Ervasti T, Knuutila M, Pohjamo L, Haukipuro K. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. *J Periodontol.* 1985; 23: 1060-1067. *In* Mealey BL, Oates TW. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontol.* 2006; 77: 1289-1303.
22. Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patient with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2006;77:591–598.
23. Firatli E, Unal T, Saka N, Onan U, Sivas A, Oz H. Serum fructosamine correlates with gingival index in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1994; 21: 565-568.
24. Firatli E, Yilmaz O, Onan U. The relationship between clinical attachment loss and the duration of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in children and adolescents. *J Clin Periodontol.* 1996; 23: 362-366.
25. Firatli E. The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years. *J Periodontol.* 1997;68:136–140. *In* Chávarry NG, Vettore

- MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent*. 2009; 7: 107-127.
26. Fontana G, Lapolla A, Sanzari M, Piva E, Mussap M, De Toni S, et al. An immunological evaluation of type II diabetic patients with periodontal disease. *J Diabetes Complications*. 1999;13:23–30.
27. Garcia RI, Nunn ME, Dietrich T. Risk calculation and periodontal outcomes. *Periodontology* 2000. 2009; 50: 65-77.
28. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *J Periodontol*. 1996; 67: 1094-1102. in Mealey BL et al. *Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases*. *J Periodontol*. 2006; 77: 1289-1303.
29. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol*. 1997; 68:713-719. In Mealey BL, Oates TW. *Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases*. *J Periodontol*. 2006; 77: 1289-1303.
30. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: A Two-Way Relationship. *Ann Periodontol*. 1998; 3: 51-61.
31. Güneri P, Unlu F, Yesilbek B, Bayraktar F, Kokuludag A, Hekimgil M et al. Vascular endothelial growth factor in gingival tissues and crevicular fluids of diabetic and healthy periodontal patients. *J Periodontol* 2004;75:91–97.
32. Guthmiller JM, Hassebroek-Johnson JR, Weenig DR, Johnson GK, Kirchner HL, Kohout FJ et al. Periodontal disease in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2001;72:1485–1490. In Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. *The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis*. *Oral Health Prev Dent*. 2009; 7: 107-127.
33. Harber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol*. 1993;64:16–23. In Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. *The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis*. *Oral Health Prev Dent*. 2009; 7: 107-127.
34. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal*. 2009; 54(1): S11-S26.
35. Hugoson A, Thorstensson H, Falk H, Kuylensstierna J. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*. 1989; 16: 215-223.
36. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does Periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res*. 2005;84(12):1154-9.
37. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, Christiansen CL, Rothendler JA, Garcia RI. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol*. 2007; 34: 46– 52.

38. Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiyama H, Inagaki K, Kikuchi T, Noguchi T, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Nakamura N, Kanamura N, Inoue S, Ishikawa I, Izumi Y. 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 Res Clin Pract.* 2009; 83: 308–315.
39. Kawamura M, Fukuda S, Kawabata K, Iwamoto Y. Comparison of health behaviour and oral/medical conditions in non-insulin-dependent (type II) diabetics and non-diabetics. *Aust Dent J* 1998;43:315–320. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
40. Kesic L, Milasin J, Igic M, Obradovic R. Microbial etiology of Periodontal Disease- Mini Review. *Medicine and Biology.* 2008; 15 (1): 1-6.
41. Kidambi S, Patel SB. Diabetes Mellitus: Considerations for Dentistry. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139: 8S-18S.
42. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005; 32: 266–272.
43. Kurtis B, Develioglu H, Taner IL, Balos K, Tekin IO. IL-6 levels in gingival crevicular fluid (GCF) from patients with noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), adult periodontitis and healthy subjects. *J Oral Sci.* 1999;41: 63–67. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
44. Lacopino AM. Periodontitis and Diabetes Interrelationship: Role of inflammation. *Ann Periodontol.* 2001; 6: 125-137.
45. Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, Kislinger T, Lu Y, Stern DM, Schmidt AM. Blockade of RAGE suppresses periodontitis- associated bone loss in diabetic mice. *J Clin Invest.* 2000; 105: 1117-1124.
46. Lalla E, Cheng B, Lal S, Kaplan S, Softness B, Greenberg E et al. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol.* 2007;34:294–298.
47. Lalla E, Park DB, Papapanou PN, Lamster IB. Oral disease burden in Northern Manhattan patients with diabetes mellitus. *Am J Public Health.* 2004;94:755–758. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
48. Lamster IB, Lalla E. Periodontal Diseases and Diabetes Mellitus: Discussion, Conclusions, and Recommendations. 2001; 6 (1): 146-149.
49. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The Relationship Between Oral Health and Diabetes Mellitus. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139: 19S-24S.
50. Lindhe J, Haring T, Lang NP. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry.* 2003; 4ª edição; Blackwell Munksgaard.

51. Lu HK, Yang PC. Cross-sectional analysis of different variables of patients with non-insulin dependent diabetes and their periodontal status. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2004;24:71–79.
52. Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Rodman HM, Bissada NF. Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J Periodontol.* 1981;52:410–415. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. *The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis.* *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
53. Mansour AA, Abd-Al-Sada N. Periodontal disease among diabetics in Iraq. *Med Gen Med.* 2005;7:2. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. *The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis.* *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
54. Marugame T, Hayasaki H, Lee K, Eguchi H, Matsumoto S. Alveolar bone loss associated with glucose tolerance in Japanese men. *Diabet Med.* 2003;20:746–751. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. *The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis.* *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
55. Matos S. Aplicação de matrizes enriquecidas com moduladores biológicos na regeneração de tecidos periodontais e tecidos ósseos. Coimbra 2008;17-22.
56. Matthews DC. The Relationship Between Diabetes and Periodontal Disease. *J Can Assoc.* 2002; 68 (3): 161-4.
57. Mattout C, Bourgeois D, Bouchard P. Type 2 diabetes and periodontal indicators: epidemiology in France 2002–2003. *J Periodont Res.* 2006; 41: 253–258.
58. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes: A two-way street. *J Am Dent Assoc.* 2006; 137:26S-31S.
59. Mealey BL, Oates TW. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontol.* 2006; 77: 1289-1303.
60. Miller LS, Manwell MA, Newbold D, Reding ME, Rasheed A, Blodgett J, Kornman KS. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: A report of 9 cases. *J Periodontol.* 1992; 63: 843-848. *In* Mealey BL, Oates TW. *Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases.* *J Periodontol.* 2006; 77: 1289-1303.
61. Morton AA, Williams RW, Watts LP. Initial study of periodontal status in non-insulin-dependent diabetics in Mauritius. *J Dent* 1995;23:343–345.
62. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care.* 1990;13:836–840. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. *The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis.* *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
63. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. *Carranza Periodontología Clínica* 2004. 9ª edição. McGrawHill.

64. Novaes AB. Periodontal disease progression in type II non-insulindependent diabetes mellitus patients (NIDDM). Part II –Microbiological analysis using the bana test. *Braz Dent J.* 1997;8:27–33.
65. Novaes AB Jr, Gutierrez FG, Novaes AB. Periodontal disease progression in type II non-insulin-dependent diabetes mellitus patients (NIDDM). Part I – Probing pocket depth and clinical attachment. *Braz Dent J.* 1996;7:65–73.
66. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The imunopathogenesis of Periodontal Disease. *Australian Dental Journal.* 2009; 54 (1): S2-S10.
67. Oliver RC, Tervonen T. Periodontitis and tooth loss: comparing diabetics with the general population. *J Am Dent Assoc.* 1993; 124:71–75. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
68. Orbak R, Tezel A, Çanakçı V, Demir T. The influence of smoking and non-insulin-dependent diabetes mellitus on periodontal disease. *J Int Med Res.* 2002;30:116–125. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
69. Papapanou PN. Periodontal diseases: Epidemiology. *Ann Periodontol.* 1996; 1:1-36.
70. Persson RE et al. Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. Focus on diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2003; 30: 207–213.
71. Pinson M et al. Periodontal disease and type I diabetes mellitus in children and adolescents. *J Clin Periodontol.* 1995; 22: 118-123.
72. Pontes Andersen CC, Flyvbjerg A, Buschard K, Holmstrup P. Relationship Between Periodontitis and Diabetes: Lessons From Rodent Studies. *J Periodontol.* 2007; 78: 1264-1275.
73. Promsudthi A, Pimapansri S, Deerochanawong C, Kanchanavasita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis.* 2005; 11: 293– 298. *In* Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33(2):421-7.
74. Ramamurthy NS, Zebrowski EJ, Golub LM. Insulin reversal of alloxan-diabetes induced changes in gingival collagen metabolism of the rat. *J Periodontal Res.*1974; 9: 199-206.
75. Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes AB, Souza SL, Grisi MF. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2003; 74: 1361-1367
76. Rose LF, Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL. *Medicina Periodontal 2002*; 1ª edição. Livraria Santos Editora.
77. Ryan ME, Carnu O, Kamer A. The influence of diabetes on the periodontal tissues. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134: 34S-40S.

78. Rylander H, Ramberg P, Blohme G, Lindhe J.. Prevalence of periodontal disease in young diabetics. *J C in Periodonlol.* 1986; 14: 38—4.
79. Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Oobayashi K, Matsumoto S, Koga T. Association between alveolar boné loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men. *J Periodontol* 2003;74:1741–1746.
80. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Koga T. The Severity of Periodontal Disease is Associated with the Development of Glucose Intolerance in Non-diabetics: The Hisayama Study. *J Dent Res.* 2004; 83(6):485-490.
81. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol.* 1997;68:127–135. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
82. Salvi GE, Kandylaki M, Troendle A, Persson GR, Lang NP. Experimental gingivitis in type 1 diabetics a controlled clinical and microbiological study. *J Clin Periodontol.* 2005; 32: 310–316.
83. Sandberg GE, Sundberg HE, Fjellstrom CA, Wilkblad KF. Type 2 diabetes and oral health. A comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;50:27–34.
84. Sandholm L, Swanljung O, Rytömaa I, Kaprio EA, Mäenpää J. Periodontal status of Finnish adolescents with insulindependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1989; 16:617–620. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
85. Sbordone L, Ramaglia L, Barone A, Ciaglia RN, Iacono VJ. Periodontal Status and subgingival microbiota of insulin-dependent juvenile diabetics: A 3-year longitudinal study. *J Periodontology.* 1998; 69: 120-128. *In* Mealey BL, Oates TW. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontol.* 2006; 77: 1289-1303.
86. Sbordone L, Ramaglia L, Barone A, Ciaglia RN, Iacono VJ. Periodontal status and subgingival microbiota of insulindependent juvenile diabetics: a 3-year longitudinal study. *J Periodontol.* 1995;69:120–128. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.
87. Sbordone L, Ramaglia L, Barone A, Ciaglia RN, Tenore A, Iacono VJ. Periodontal status and selected cultivable anaerobic microflora of insulin dependent juvenile diabetics. *J Periodontol.* 1998;66:452–461.
88. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, et al. Advanced glycosilation endproduction (AGEs) enduce oxidant stress in the gingiva: A potential mechanism underlying accelerated

- periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontal res.* 1996; 31: 508-15. *In* Rose LF, Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL. *Medicina Periodontal 2002*; 1ª edição. Livraria Santos Editora.
89. Sheiham A, Netuveli GS. Periodontal Diseases in Europe. *Periodontology* 2000. 2002; 29: 104-121.
90. Ship JA. Diabetes and oral health: An overview. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134: 4S-10S.
91. Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc.* 1990; 121: 532- 536. *In* Mealey BL, Oates TW. *Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases.* *J Periodontol.* 2006; 77: 1289-1303.
92. Silvestre FJ, Miralles L, Llambes F, Bautista D, Solá-Izquierdo E, Hernández-Mijares A. Type 1 diabetes mellitus nad periodontal disease: Relationship to different clinical variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 14 (4); 175-9.
93. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ.. Treatment of Periodotal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12(5):CD004714.
94. Skaleric U, Schara R, Medvescek M, Hanlon A, Doherty F, Lessem J. Periodontal treatment by Arestin and its effects on glycemic control in type 1 diabetes patients. *J Int Acad Periodontol.* 2004; 6: 160–165. *In* Taylor GW, Borgnakke WS. *Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications.* *Oral Diseases.* 2008; 14: 191-203.
95. Soskolne e Avigdor Klinger. The Relationship Between Periodontal Diseases and Diabetes: An Overview. *Ann Periodontol.* 2001; 6: 91-98.
96. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2001; 28: 306-310.
97. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol.* 1998;69:76–83.
98. Taylor GW et al. Severe Periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1996; 67 (10): 1085-1093. *In* Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. *The Relationship Between Oral Health and Diabetes Mellitus.* *J Am Dent Assoc.* 2008; 139: 19S-24S.
99. Taylor GW. The effects of periodontal treatment on Diabetes. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134: 41S-48S.
100. Taylor GW. Bidirectional Interrelationship Between Diabetes and Periodontal Diseases: An Epidemiologic Perspective. *Ann Periodontol.* 2001; 6: 99-112.
101. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Diseases.* 2008; 14: 191-203.

102. Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(2):421-7.
103. Tervonen T, Karjalainen K. Periodontal disease related to diabetic status a pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *J Clin Periodontol*. 1997;24:505–510. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. *The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis*. *Oral Health Prev Dent*. 2009; 7: 107-127.
104. Thorstensson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin dependent diabetics. *J Clin Periodontol*. 1996; 23: 194-202.
105. Thorstensson H, Dahlén G, Hugoson A.. Some suspected periodontopathogens and serum antibody response in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*. 1995; 22: 449-458.
106. Thorstensson H, Hugoson A. Periodontal disease experience in adult long duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*. 1993; 20: 352—358.
107. Tonetti MS, Lang NP, Karring T. Etiology and pathogenesis. *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. Quintessence Publishing. 1993:54-89. *In* Matos S. *Aplicação de matrizes enriquecidas com moduladores biológicos na regeneração de tecidos periodontais e tecidos ósseos*. Coimbra 2008;17-22.
108. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002; 30: 182–92.
109. Ünlü F, Güneri PG, Hekimgil M, Yesilbek B, Boyacioglu H. Expression of vascular endothelial growth factor in human periodontal tissues: comparison of healthy and diabetic patients. *J Periodontol* 2003;74:181–187.
110. Westfelt E, Rylander H, Blohmé G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics results after 5 years. *J Clin Periodontol*. 1996;23:92–100.
111. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes- Estimates for year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27 (5):1047-1053.
112. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Faci AS, Root RK. *Harrison- Principios de Medicina Interna Vol.II* 1993; 12^a edição; Interamericana McGRAW-Hill.
113. Yavuzylmaz E, Yumak Ö, Akdoganli T, Yamalik N, Özer N, Ersoy F et al. The alterations of whole saliva constituents in patients with diabetes mellitus. *Aust Dent J* 1996;41: 193–197. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. *The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis*. *Oral Health Prev Dent*. 2009; 7: 107-127.

114. Yuan K, Chang CJ, Hsu PC, Sun HS, Tseng CC, Wang JR. Detection of putative periodontal pathogens in non-insulin-dependent diabetes mellitus and non-diabetes mellitus by polymerase chain reaction. *J Periodont Res.* 2001; 36:18-24.
115. Yucekal-Tuncer B, Uygur C, Firatli E. Gingival crevicular fluid levels of aspartate amino transferase, sulfide ions and N-benzoyl-DL-arginine-2-naphthylamide in diabetic patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2003; 30: 1053–1060.
116. Zielinski MB, Fedele D, Forman LJ, Pomerantz SC. Oral health in the elderly with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Spec Care Dentist.* 2002;22:94–98. *In* Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7: 107-127.

VIII. ANEXOS

Tabela 1. Influência da diabetes na doença periodontal – Estudos Transversais (Adaptado de Chávarry *et al.* 2009)

Autor	População (nº pacientes/idade)	Tipo e Duração da Diabetes	Tipo de Doença Periodontal	Definição de Doença Periodontal	Variáveis controladas	Resultados
Manouchehr-Pour et al (1981)	DsP: 8 (49 anos) DmP: 6 (51 anos) nDsP: 7 (48 anos) nDmP: 11 (31 anos)	DM tipo 1 ≥ 5 anos	Periodontite do adulto	Periodontite severa: Valores médios de CAL ≥ 4mm, e 6 ou mais dentes com >50% de perda de osso alveolar	Nenhuma	Diferença não significativa para CAL Ausência de correlação entre o CAL, nível de glicemia em jejum, dosagem de insulina e duração da diabetes
Rylander et al (1986)*	D: 46 (19-25 anos) nD: 41 (18-26 anos)	DM tipo 1 ≥ 10 anos	Periodontite	Desconhecido	Idade	Diferença significativa para CAL ≥ 2 mm . Diferença não significativa para PD 4-5 mm, PD > 5 mm e perda de osso alveolar Ausência de correlação entre os parâmetros periodontais e a duração da diabetes, dosagem de insulina e níveis de HbA1c
Sandholm et al (1989)	D: 85 nD: 85 } (15,1anos)	DM tipo 1 5,2 ± 3,5 anos	Periodontite	Desconhecido	Idade e gênero	Diferença não significativa para PD ≥ 4 mm Ausência de pacientes com PD ≥ 6mm e perda de osso alveolar ≥ 1mm
Hugoson et al (1989)*	D curta duração: 72 D longa duração: 82 nD: 77 } (20-70anos)	DM tipo 1 D curta duração: 5,2 ± 1,9 D longa duração: 28,9 ± 10,2	Periodontite	Baseada em critérios clínicos e radiográficos modificados por Hugoson e Jordan (1982)	Idade e gênero	Diferença não significativa para PD ≥ 4mm, PD entre 4-5 mm e perda de osso alveolar Diferença significativa para PD ≥ 4mm em indivíduos com idade < 45anos Diferença significativa para PD ≥ 6mm , em indivíduos com diabetes de longa duração
De Pommereau et al (1992)	D: 85 (15.1 anos) nD: 38 (desconhecido)	DM tipo 1 1 a 14 anos	Desconhecido	Periodontite: Perda de inserção periodontal ≥ 1mm em 2 ou mais dentes adjacentes	Idade, duração da diabetes e grau de controle metabólico	Diferença não significativa para a prevalência de periodontite e perda alveolar óssea

Autor	População (nº pacientes/idade)	Tipo e Duração da Diabetes	Tipo de Doença Periodontal	Definição de Doença Periodontal	Variáveis controladas	Resultados
Harber et al (1993)*	D: 132 nD: 92 } (19-40 anos)	DM tipo 1 Desconhecido	Periodontite	Periodontite: ≥1 local PD ≥ 5 mm CAL ≥ 2 mm	Gravidez, HIV, idade, gênero, hábitos tabágicos	OR 1,8 para ex-fumadores OR 6,9 para fumadores Diferença não estatisticamente significativa para não fumadores
Thorstensson e Hugoson (1993)*	D: 83 nD: 99 } (40-69anos)	DM tipo 1 >7 anos	Desconhecido	Baseada em critérios clínicos e radiográficos modificados por Hugoson e Jordan (1982)	Idade, gênero, duração da diabetes, número de dentes	Diferença significativa para a perda de osso alveolar Diferença significativa para a PD ≥ 4 mm e 4-5 mm Diferença significativa para os locais onde PD ≥ 6mm e perda de osso alveolar entre os grupos de idade compreendida entre os 40-49 anos
Alley et al (1993)	DP: 15 DnP: 15 } (35,5 anos) nDP: 15 nDnP: 15 } (36,4anos)	DM tipo 1 Desconhecido	Periodontite Moderada a Severa	≥ 4 locais em múltiplos quadrantes com PD e CAL ≥ 5mm BOP e Perda de osso alveolar	Idade, raça e gênero, antibioticoterapia prévia, tratamento periodontal prévio, raça	Diferença não significativa para PD e CAL
Firalti et al (1994)	D: 48 (11,6 anos) nD: 20 (12,5 anos)	DM tipo 1 Desconhecido	Periodontite e gengivite	Desconhecido	Idade	Diferença não significativa para CAL e PD
Pinson et al (1995)	D: 26 (13,5 ± 3,4 anos) nD: 24 (13,5 ± 3,1 anos)	DM tipo 1 Média de 6,6 anos	Desconhecido	Desconhecido	Raça, idade, gênero, antibioticoterapia prévia, ausência de doença sistêmica, número de dentes e cetoacidose prévia	Diferença não estatisticamente significativa para a média de PD e CAL Ausência de correlação entre as variáveis clínicas e GHb

Autor	População (nº pacientes/idade)	Tipo e Duração da Diabetes	Tipo de Doença Periodontal	Definição de Doença Periodontal	Variáveis controladas	Resultados
Sbordone et al (1995)	D: 16 (11,3 anos) nD: 16 (13,2 anos)	DM tipo 1 Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	Idade, género e número de bolsas periodontais	Diferença não significativa para PD e CAL
Thorstensson et al (1995)*	D:28 (desconhecido) nD:34 (desconhecido)	DM tipo 1 >7 anos/ média 24,6 anos	Periodontite	Perda de osso alveolar \leq 1/3 de altura óssea normal	Idade e género	Diferença significativa de PD de 4 e 5 mm e PD\geq 4mm
Firalti et al (1996)*	D: 77 (12,5 anos) nD:77 (12,6 anos)	DM tipo 1 48,3 \pm 23,7 meses	Periodontite e gengivite	Desconhecido	Idade, género, fumadores, etnia e estatuto socioeconómico	Diferença significativa para PD e CAL
Salvi et al (1997)	D: 39 (48,8 anos) nDP:43 } (34,9 anos) nD:21 }	DM tipo 1 Desconhecido	Periodontite do Adulto	“American Academy of Periodontology”	Gravidez, doença de Crohn, antibioticoterapia prévia, medicação com AINES e doenças sistémicas.	Diferença não significativa para a PD
Guthmiller et al (2001)*	D:13 (27,0 \pm 7,3 anos) nD: 20 (28,5 \pm 7,1 anos)	DM tipo 1 Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	Idade, género e período gestacional.	Diferença significativa para média de CAL e média de PD
Yucekal-Tuncer et al (2003)*	D:8 (desconhecido) nD:8(desconhecido)	DM tipo 1 Desconhecido	Periodontite crónica	CAL \geq 2mm	Fumadores, tratamento periodontal prévio e antibioticoterapia prévia.	Diferença significativa para PD Diferença significativa para o CAL

Autor	População (nº pacientes/idade)	Tipo e Duração da Diabetes	Tipo de Doença Periodontal	Definição de Doença Periodontal	Variáveis controladas	Resultados
Aren et al (2003)*	D curta duração: 16 (12,8±5,8 anos) D longa duração: 16 (12,7 ±3,8 anos) nD: 16 (12,4±1,9 anos)	DM tipo 1 4 anos	Periodontite	Desconhecido	Género, idade e estatuto socioeconómico	Diferença significativa para PD (diabetes longa duração Vs curta duração, e, diabetes longa duração Vs não diabéticos) Diferença não significativa para PD (diabetes curta duração Vs não diabéticos)
Nelson et al (1990)	D +nD: 701 (≥ 15 anos)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite crónica	< 24 dentes ou 6 ou mais dentes com ≥ 25% de perda de osso alveolar ou 1 ou mais dentes com ≥ 50% de perda de osso alveolar	Idade e género	Diferença não significativa para a periodontite, OR: 2,6 (1.0-6.6)
Emrich et al (1991)*	D: 254 TDG: 158 nD:930 } (≥15 anos)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite	CAL≥ 5mm, perda de osso alveolar: nível 2 (25-49%), nível 3 (50-74%), nível 4 (≥75%)	Idade e género	Diferença significativa para o CAL≥ 5mm OR:2,81 Diferença significativa para perda de osso alveolar ≥ nível 2 OR: 3,43
Cherry- Peppers and Ship (1993)	D: 11 (67,9 ±11,1 anos) TDG: 32 (60,7 ±19,1 anos) nD: 43 (60,2 ± 18,8 anos)	DM tipo 2 7,7 anos	Periodontite	Desconhecido	Idade, género, estatuto socioeconómico, doenças médicas e sistémicas	Diferença não significativa para PD e CAL
Morton et al (1995)*	D: 24 (46,8 ± 11,9) nD: 24 (45,8 ± 10,7anos)	DM tipo 2 >2 anos/ média 7,9 anos	Desconhecido	Desconhecido	Idade e qualquer problema médico	Diferença significativa para PD e CAL

Autor	População (nº pacientes/idade)	Tipo e Duração da Diabetes	Tipo de Doença Periodontal	Definição de Doença Periodontal	Variáveis controladas	Resultados
Collin et al (1998)	D: 25 (58-76 anos) nD: 40 (59-77 anos)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite moderada a avançada	Avançada: média de perda de osso alveolar > 50% ou 2 ou mais dentes com PD≥6 mm Moderada: média de perda de osso alveolar entre 25-50%, ou 1 ou mais dentes com PD≥6 mm, ou, um ou mais dentes com PD entre 3-6 mm.	Idade e Fumadores	Diferença não significativa para perda de osso alveolar e CAL, % de locais com PD de 3-6 mm ou ≥ 6 mm Periodontite avançada foi observada em 40% dos diabéticos e 13% dos não diabéticos
Kawamura et al (1998)	D: 102 (53±9,3 anos) nD: 98 (52±7,9 anos)	DM tipo 2 ≥1 ano	Desconhecido	Desconhecida	Doenças cerebrovasculares, doenças sistêmicas, medicação que possa alterar a função cognitiva, idade, género e ocupação	Diferença não significativa para PD
Cutler et al (1999)	nDnP: 6 (28,2 anos) nDP: 7 (42,9 anos) cDnP: 6 (52 anos) cDP: 5 (65,8 anos) ncDnP: 5 (45 anos) ncDP: 6 (42,5 anos)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite do Adulto	Bolsas periodontais ≥4; ≥6 mm com BOP e evidência radiográfica de > 50% de perda óssea no mesmo dente	Produtos do tabaco, antibioticoterapia, doença sistêmica	Diferença não significativa para PD e CAL

Autor	População (nº pacientes/idade)	Tipo e Duração da Diabetes	Tipo de Doença Periodontal	Definição de Doença Periodontal	Variáveis controladas	Resultados
Fontana et al (1999)*	D: 40 (56±8 anos) nD: 40 (56 ±6 anos)	DM tipo 2 17± 4 anos	Periodontite	Desconhecido	Idade, género, doenças sistémicas, infecções, inflamações, fumadores, toma corrente de medicação	Diferença significativa para perda de osso alveolar e CAL Parâmetros e perda de osso alveolar
Kurtis et al (1999)	DP: 24 (37-65 anos) nDP: 24 (35-60 anos) nDnP: 24 (17-22 anos)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite do adulto	CAL e PD>3mm	Agentes antimicrobianos e tratamento periodontal nos últimos 6 meses	Diferença não significativa para o PD e CAL
Collin et al (2000)	D: 45 (67±5,2 anos) nD: 77(68± 5,9 anos)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite	1 ou mais locais com PD> 4mm	Idade	Diferença não significativa para PD
Sandberg et al (2000)*	D: 102 (64,8 anos) nD: 102 (64,9 anos)	DM tipo 2 9,9 anos (diferença significativa para 6,1)	Periodontite	Avançada: perda de osso alveolar em 3 (≥ 1/3) ou 4 (defeitos angulares e envolvimento de furca) e PD≥ 4mm	Idade e género	Diferença significativa para o número com PD de 4-5mm Diferença não significativa para PD≥ 6mm Diferença significativa para o número de indivíduos com locais com periodontite avançada
Bulut et al (2001)	D: 17 (52,2 anos) nDP: 17 (42,52 anos) nDnP: 17 (45,3 anos)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite do Adulto	Periodontite do adulto de acordo com Page e Schroeder (1976)	Nenhum	Diferença não significativa para a média de PD
Yuan et al (2001)	D: 105 (57,1±12,7 anos) nD: 141 (57,1± 11,7 anos)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite	Locais com PD>3mm	Idade e género	Diferença não significativa para PD e CAL

Autor	População (nº pacientes/idade)	Tipo e Duração da Diabetes	Tipo de Doença Periodontal	Definição de Doença Periodontal	Variáveis controladas	Resultados
Orbak et al (2002)*	Fumadores D: 21 (46±1,4) Não- Fumadores D:19 (43 ±4,6) nD:20 (41±3,9)	DM tipo 2 Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	Idade, gênero, medicamentos que afetem a flora oral, sistema imunitário ou resposta inflamatória, tratamento periodontal prévio, patologia apical	Diferença significativa para a média da CAL Diferença não significativa para a média da PD
Tsai et al (2002)*	Total: 4343 (45-90 anos)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite severa	2 ou mais locais com PD≥6 mm e 1 ou mais locais com PD≥ 5mm em um desses locais	Idade, gênero, educação, raça, rendimento, condição de fumador, extensão de cálculos subgengivais	Diabéticos mal controlados Vs Não diabéticos: OR=2,9 (1,40-6,03) e Diabéticos bem controlados Vs não diabéticos: OR= 1,56 (0,90-2,28)
Zielinski et al (2002)	D: 32 (71±7 anos) nD: 40 (74±8 anos)	DM tipo 2 5-15 anos	Periodontite	BOP e PD> 3mm Severa: 2 ou mais dentes com PD≥6 mm Moderada: 1 local com PD≥ 6mm ou 1 ou mais locais com PD entre 3-6 mm	Idade, número de dentes, demência severa, anticoagulantes, profilaxia antibiótica ou toma de antibiótico no dia do exame, fumadores, check-ups regulares, xerostomia	Diferença não significativa para a prevalência de periodontite severa e moderada

Autor	População (nº pacientes/idade)	Tipo e Duração da Diabetes	Tipo de Doença Periodontal	Definição de Doença Periodontal	Variáveis controladas	Resultados
Marugame et al (2003)	Total: 664 (46-57)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite	Moderada: Perda de osso alveolar ≥1 Dentes com perda de osso alveolar < 50 % e sem locais < 25% Severa: Perda de osso alveolar ≥1 Locais com perda de osso alveolar ≤1	Desconhecidas	Diferença não significativa ajustada para perda de osso alveolar OR= 2,55 (0,86-7,54)
Saito et al (2003)*	Total: 179 (50-54 anos)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite	Tercis da média de perda de osso alveolar (quociente da distância JAC à crista alveolar / distância da JAC ao ápex radicular) Baixo: 10- 20,7% Moderado: 20,8- 28,6% Elevado: 28,7- 55,9 %	Gastrite, parotidite, medicação anti-inflamatória, idade, fumadores, pressão sanguínea sistólica, IMC, triglicerídeos e colesterol HDL	Correlação: Perda de osso alveolar Vs PCR o tercil mais elevado de perda de osso alveolar apresentou um risco significativo de elevação da PCR (≥ 1,3 mg/L) OR: 8,2 (1,6-40,7) P=0,01
Unlü et al (2003)*	DP: 10 (56) nDP: 10(49,3) nDnP: 10 (desconhecido)	DM tipo 2 ≥ 5 anos	Periodontite	PD> 3mm	Doenças sistêmicas, ausência de medicação, fumadores, gênero e idade	Diferença significativa para o CAL Diferença não significativa para a PD

Autor	População (nº pacientes/idade)	Tipo e Duração da Diabetes	Tipo de Doença Periodontal	Definição de Doença Periodontal	Variáveis controladas	Resultados
Güneri et al (2004)	DP: 10 (56 anos) nDP: 10 (49,3 anos) nDnP: 10 (50,3 anos)	DM tipo 2 ≥ 5 anos	Periodontite	Locais > 3mm	Fumadores, doenças sistêmicas e medicação	Diferença não significativa para PD e CAL
Lu e Yang (2004)*	D: 72 (54,3 anos) nD: 92 (54,9 anos)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite	Desconhecido	Idade e número de dentes	Diferença significativa para o CAL
Saito et al (2004)*	D: 181 } nD: 679 } 40-79 anos	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite moderada ou avançada	Média de PD para sujeitos > 2mm: Categoria elevada; 1,3- 2mm: Categoria intermédia; Média de CAL para sujeitos > 2,5 mm: Categoria elevada; 1,5-2,5 mm: Categoria intermédia	Idade, género, IMC, exercício frequente, consumo de álcool, hábitos tabágicos	Média de PD intermédia/ elevada: OR=1,9 (1,0-3,4)/ OR: 2,6 (1,3- 5,0), respectivamente Média do CAL intermédia/ elevada: OR= 1,1 (0,6-2,0)/ OR= 2,0 (1,0-3,9), respectivamente
Campus et al (2005)	D: 71 (61 anos) nD: 141 (59,1 anos)	DM tipo 2 18,2± 5 anos	Periodontite	Critérios da "American Dental Association" Moderada: PD 4-6mm Avançada: PD>6mm	Número de dentes, hábitos tabágicos	Diabetes Vs Não diabéticos e Diabéticos bem controlados Vs Diabéticos mal controlados e Diabéticos bem controlados Vs não diabéticos Diferença significativa para o número e percentagem de PD > 4mm
Mansour e Abd-Al-Sada (2005)*	D: 633 (56,7 anos) nD: 960 (56,9 anos)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite	Avançada: 2 ou mais dentes com PD≥ 5mm (ou 30% dos dentes) ou 4 ou mais dentes com PD ≥ 4 mm (Ou 60% dos dentes) Moderada: 1 ou mais dentes com PD ≥ 5mm ou 2 ou mais dentes com PD ≥ 4 mm (ou ≥30% dos dentes)	Número de dentes, idade, hábitos tabágicos	Diferença significativa para periodontite moderada

Autor	População (nº pacientes/idade)	Tipo e Duração da Diabetes	Tipo de Doença Periodontal	Definição de Doença Periodontal	Variáveis controladas	Resultados
Mattou et al (2006)*	Total: 2144 (35-65 anos)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite crônica	Desconhecido	Idade, hábitos tabágicos, estatuto socioeconómico, género	Diferença significativa para o CAL Diferença não significativa para PD
Borges- Yáñez et al (2006)	Total: 170 (>60 anos)	DM tipo 2 Desconhecido	Periodontite	Moderada: pelo menos 2 locais com CAL \geq 4mm Severa: pelo menos um local com CAL \geq 6 mm	Idade, género, edentulismo, hábitos tabágicos e cálculos	Diferença não significativa para o CAL
Oliver e Tervonen (1993)*	População geral: 15 132 (40 anos) D: 114 (40,6 anos)	DM tipo 1 e tipo 2 Média de 13,8 anos	Periodontite	Desconhecida	Idade, género, artrite reumatóide, SIDA, doenças sanguíneas malignas e medicação prolongada com cortisona, fenitoína, AINES, e imunossuppressores ou terapia antimicrobiana prévia.	Diferença significativa para prevalência e extensão de PD \geq 4 mm Diferença não significativa para prevalência e extensão de CAL \geq 3mm e \geq 5mm Diferença não significativa para PD entre diabetes tipo 1 e tipo 2

Autor	População (nº pacientes/idade)	Tipo e Duração da Diabetes	Tipo de Doença Periodontal	Definição de Doença Periodontal	Variáveis controladas	Resultados
Yavuzylmaz et al (1996)*	D : 17 (54,2 ± 15,8) nD: 17 (23,2 ± 3,3)	DM tipo 1 e tipo 2 Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	Antibioticoterapia, nenhum tratamento periodontal nos últimos 6 meses	Diferença significativa para a média de PD Diferença não significativa para a PD entre diabetes tipo 1 e 2
Alpagot et al (2001)*	Dtipo 2: 30 (45,2± 12,1) Dtipo1: 30 (39,1 ±12,7) nD: 117 (36,0±11,0)	DM tipo 1 e tipo 2 Tipo 1: 10,03±5,73 Tipo 2: 8, 28±3,75	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	Diferença significativa para CAL e PD
Persson et al (2003)*	Dtipo 2: 100 Dtipo1: 31 nD: 953	DM tipo 1 e tipo 2 Desconhecido	Periodontite	Locais com CAL ≥ 4 mm e PD ≥ 5mm em mais de 5% no numero total de locais	Idade, número de dentes (≥ 4), hábitos tabágicos, género	Diferença significativa para PD ≥ 5mm Diferença não significativa para CAL ≥ 4 mm e perda de osso alveolar OR: 1,8 (1,1-3,1) de periodontite
Lalla et al (2004)*	Dtipo 2: 103 Dtipo1: 23 nD: 105 Desconhecido: 24	DM tipo 1 e tipo 2 Desconhecido	Desconhecido	Não definida	Género e idade	Diferença significativa para perda de osso alveolar
Lalla et al (2007)*	Dtipo 2: 25 Dtipo1: 325 nD: 350	DM tipo 1 e tipo 2 3,96± 3,39	Periodontite	2 ou mais dentes com 1 ou mais locais com CAL > 2mm e/ou hemorragia	Idade, género, etnia e estatuto socioeconómico	Diferença significativa para a média e % dos locais com CAL > 2mm

Tabela 2. Influência da diabetes na doença periodontal – Estudos Longitudinais (Adaptado de Chávarry *et al.* 2009)

Autor	Tipo de Diabetes	Terapia Periodontal	Definição de Periodontite	Tamanho da amostra	Idade	Duração	Variáveis controladas	Resultados
Firatli (1997)*	Tipo 1	Não	Desconhecida	D:44 nD: 20	D: 12,2 ±3,9 nD: 12,3 ± 4,3	60 meses	Idade, hábitos tabágicos, doenças sistêmicas, raça, estatuto socioeconómico	Diferença significativa para a média do CAL Correlação significativa para a duração da diabetes Vs CAL Diferença não significativa para PD
Tervonen e Karjalainen (1997)	Tipo 1	Sim	Desconhecida	D: 36 nD:10 Dos 46 indivíduos apenas 43 concluíram o estudo	D: 29,4±3,7 nD: 30,1±3,8	36 meses	Idade e número de dentes	Diferença não significativa para %PD e %CAL
Sbodorne et al (1998)	Tipo 1	Não	Desconhecida	D: 16 nD:16	D: 9-17 nD: 9-17	36 meses	Raça e estatuto socioeconómico	Diferença não significativa para média de CAL e média de PD
Novaes et al (1996,1997)*	Tipo 2	Não	Periodontite do adulto	D:30 nD:30	D: 52,3 nD: 44,6	12 meses	Terapia periodontal prévia, uso de antibióticos	Diferença significativa para média do CAL Diferença não significativa para média de PD Diferença significativa para o CAL e PD entra diabéticos com mau controlo da glicémia Vs não diabéticos

Autor	Tipo de Diabetes	Terapia Periodontal	Definição de Periodontite	Tamanho da amostra	Idade	Duração	Variáveis controladas	Resultados
Taylor et al (1998)*	Tipo 2	Não	Desconhecida	D:24 nD:338	D: 21,2 nD: 25,7 (valor da mediana)	24 meses	Idade, género e número de dentes	OR= 4,2 (1,8-9,9)
Faria Almeida et al (2006)*	Tipo 2	Sim	Periodontite crónica moderada : 4-6 mm de CAL em todos os quadrantes	Dtipo 2: 10 nD:10 Todos os 20 indivíduos concluíram o estudo	D+nD= 35-70	6 meses	Género e idade	Diferença significativa para a PD Diferença não significativa para o CAL
Westfelt et al (1996)	Tipo 1 e tipo 2	Sim	Desconhecida	Dtipo1: 14 Dtipo2: 6 nD: 20 (Dos 40 indivíduos apenas 38 concluíram o estudo)	D+nD= 46-65	60 meses	Idade, género, severidade da doença periodontal, número de dentes, duração da diabetes e nível de placa	Diferença não significativa para % de PD≥ 4mm e ≥ 7 mm
Christgau et al (1998)	Tipo 1 e tipo 2	Sim	Periodontite moderada a avançada: 6 ou mais dentes com PD≥4 mm	Dtipo1: 7 Dtipo2: 13 nD: 20	D: 54,5 (30-67) nD: 50,5 (30-66)	4 meses (valores da mediana)	Idade, género, uso de antibióticos, número de dentes, hábitos tabágicos e doenças sistémicas	Diferença não significativa para a % mediana de PD e CAL

Tabela 3. Influência do Tratamento Periodontal nos níveis glicêmicos (Adaptado de Taylor e Borgnakke 2008; Teeuw et al. 2010)

Autor	Tipo de estudo	População I-grupo de intervenção(idade) C-grupo controlo(idade)	Tipo de Diabetes Mellitus	Tratamento efectuado	Período de avaliação	Parâmetros avaliados	Resultados
Aldridge et al (1995) Estudo1	RCT	I. 16 (16-40) C. 15(16-40)	1	I. IMH + Adaptação de restaurações marginais+reforço após um mês C. Nenhum tratamento	2 meses	HbA1c Fructosamina	O tratamento periodontal não teve efeito na alteração dos valores de HbA1c
Aldridge et al (1995) Estudo 2	RCT	I. 12 (20-60) C. 10 (20-60)	1	I. IMH+RAR+extracção+tratamento endodôntico C. Nenhum tratamento	2 meses	HbA1c	O tratamento periodontal não teve efeito na alteração dos valores de HbA1c
Skaleric et al (2004)*	RCT	I. 10 (média=42,0) C.10 (média=41,6)	1	I. RAR + terapêutica com microesferas de minociclina (Arestin®) em bolsas com ≥5mm no início e após 12 semanas C. RAR	24 semanas	HbA1c	Diminuição da HbA1c no grupo de intervenção e no grupo controlo. O uso de antibioticoterapia adjuvante mostrou resultados significativamente mais efectivos em comparação a terapia apenas com RAR

Autor	Tipo de estudo	População I- grupo de intervenção(idade) C-grupo controlo(idade)	Tipo de Diabetes Mellitus	Tratamento efectuado	Período de avaliação	Parâmetros avaliados	Resultados
Grossi et al (1996, 1997)*	RCT	I. 89 (25-65) C. 24 (25-65)	2	I.Terapia com doxicilina sistémica ou placebo+curetagem ultra-sónica bactericida com irrigação usando ou água, ou clorexidina ou iodopovidona C. Curetagem ultra-sónica bactericida com água, irrigação e placebo	12 meses	HbA1c	Os três grupos que receberam doxiciclina e curetagem bacteriana ultra-sónica , mostraram uma redução significativa ($P \leq 0,05$) na média da HbA1c após 3 meses
Kiran et al (2005)*	RCT	I. 22 (31-79 média=56) C. 22 (31-79 média=53)	2	I. RAR+IMH C. Nenhum tratamento	3 meses	HbA1c AGJ Glicémia pós-prandial (2h)	Diminuição dos níveis de HbA1c e da glicose 2h-pós-prandial apenas no grupo que sofreu tratamento

Autor	Tipo de estudo	População de I-grupo de intervenção(idade) de C-grupo controlo(idade)	Tipo de Diabetes Mellitus	Tratamento efectuado	Período de avaliação	Parâmetros avaliados	Resultados
Rodrigues et al (2003)*	RCT	I. 15 (desconhecido) C. 15 (desconhecido)	2	I. RAR inicial de ambas as arcadas, Amoxicilina e Ácido Clavulâmico sistémico 875mg+IMH inicial+Controlo / re-instrução+profilaxia de duas em duas semanas C. Igual tratamento ao grupo de intervenção mas sem antibioticoterapia	3 meses	HbA1c AGJ	A terapia periodontal foi associada com uma melhoria do controlo glicémico, expressada por uma melhoria na HbA1c e AGJ mas a melhoria apenas foi significativa na HbA1c no grupo controlo
Jones et al (2007)	RCT	I. 82 (média= 59) C. 83 (média=60)	1e 2 (maioria são tipo2)	I. Terapia precoce: RAR +100mg de doxiciclina diária durante 14 dias +bochechos de Clorexidina duas vezes por dia durante quatro meses C. Cuidados usuais: Cuidados dentários e assistência médica.	4 meses	HbA1c Insulina usada	Os resultados sugerem que a terapia periodontal pode provocar uma melhoria do controlo glicémico Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tratamento precoce e os grupos sujeitos a cuidados usuais

Autor	Tipo de estudo	População I-grupo de intervenção(idade) C-grupo controlo(idade)	Tipo de Diabetes Mellitus	Tratamento efectuado	Período de avaliação	Parâmetros avaliados	Resultados
Katagiri et al (2009)	CCT	I. 32 (60,3 ± 9,9) C. 17(59,0 ± 4,8)	2	I. RAR + administração tópica de pomada de minociclina 10 mg ao nível das bolsas periodontais C. IMH	6 meses	HbA1c Hs-PCR	Pacientes pertencentes ao grupo de intervenção apresentaram redução transitória nos níveis de HbA1c estando essa redução associada a uma diminuição nos níveis de PCR. O grupo controle não apresentou qualquer mudança nem na HbA1c nem na PCR. Assim, os resultados sugerem que o tratamento periodontal com antibióticos melhora os níveis de HbA1c através da redução da PCR, que pode estar relacionada com a diminuição da resistência à insulina, em pacientes diabéticos tipo 2 com doença periodontal

Autor	Tipo de estudo	População I-grupo de intervenção(idade) C-grupo controlo(idade)	Tipo de Diabetes Mellitus	Tratamento efectuado	Período de avaliação	Parâmetros avaliados	Resultados
Promsudt hi et al (2005)	CCT	I. 27 (61,11 ± 5,83) C. 25 (61,64 ± 5,81)	2	I.RAR + doxiciclina sistêmica (100 mg / dia por 14 dias) C. Nenhum tratamento	3 meses	HbA1c AGJ	<p>O tratamento periodontal melhorou significativamente a condição periodontal do grupo de intervenção ($P<0,05$), porém a redução do AGJ e HbA1c não alcançou significância</p> <p>No grupo controle, não houve mudanças significativas no AGJ, HbA1c nem nos parâmetros clínicos periodontais com excepção de aumento significativo da perda de inserção ($P<0,05$)</p> <p>Comparando os dois grupos, embora o nível de HbA1c do grupo de tratamento tenha sido inferior ao do grupo controle, a diferença não alcançou significância</p>
Stewart et al (2001)*	RCT	I. 36(62,4 ± 8,4) C. 36(67,3 ± 10,8)	2	I. RAR + extracção de dentes com radiolucência periapical e periodontal C. destruição suficiente: No tratamento nada se sabia sobre a saúde bucal do grupo controle	9 meses	HbA1c	<p>Redução de 6,7% nos valores de HbA1c no grupo controlo quando comparado a uma melhoria de 17,1% no grupo de tratamento. Esta diferença é considerada estatisticamente significativa</p> <p>Os resultados sugerem uma melhora do controlo glicémico quando os pacientes com diabetes tipo 2 estão sujeitos a terapia periodontal</p>

ABREVIATURAS

*Estudos com pelo menos um parâmetro clínico que é estatisticamente diferente entre pacientes diabéticos e não diabéticos; DM: diabetes mellitus; D: Pacientes diabéticos; nD: Pacientes não diabéticos; DP: Diabéticos com periodontite; nDP: não diabéticos com periodontite; DnP: Diabéticos sem Periodontite; nDnP: Não Diabéticos sem Periodontite; OR: odds ratio; DsP: Diabéticos com periodontite severa; DmP: Diabéticos com periodontite moderada; nDsP: Não diabéticos com periodontite severa; nDmP: Não diabéticos com periodontite moderada; CAL: Perda de inserção periodontal; BOP: Hemorragia à sondagem; PD: Profundidade de sondagem; cDnP: Diabetes controlada sem periodontite; cDP: Diabetes controlada com periodontite; ncDnP: diabetes não controlada sem periodontite; ncDP: Diabetes não controlada com Periodontite; JAC: junção amelo-cementária; IMC: Índice de massa corporal; AINES: Anti-inflamatórios não esteróide; GHb: Hemoglobina glicosilada; IMH: Instrução e motivação higiênica; RAR: Raspagem e alisamento radicular; AGJ: Anomalia da glicémia em jejum; PCR: Proteína C reactiva; TDG: Tolerância Diminuída à glicose