



UNIVERSIDADE
CATÓLICA | INSTITUTO DE
PORTUGUESA | CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIABETES *MELLITUS* E DOENÇA PERIODONTAL

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa

Para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por
Tânia Ângelo

Viseu, 2013



UNIVERSIDADE
CATÓLICA | INSTITUTO DE
PORTUGUESA | CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIABETES *MELLITUS* E DOENÇA PERIODONTAL

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa

Para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:

Tânia Ângelo

Sob Orientação do Prof. Doutor João Leite Moreira

Viseu, 2013

Resumo:

A diabetes *mellitus* é uma doença metabólica cada vez mais prevalente nos países desenvolvidos, sendo considerada, atualmente, um grave problema de saúde pública em Portugal, com repercussões negativas e importantes tanto a nível sistémico como a nível oral. A partir de vários trabalhos crê-se que, a nível oral, uma das principais complicações da diabetes é a doença periodontal, sendo esta considerada, por muitos clínicos, como a 6ª complicação desta patologia.

A doença periodontal é caracterizada pela inflamação dos tecidos de suporte dos dentes e pode evidenciar-se de duas formas: gengivite (mais prevalente) e periodontite (menos prevalente e mais agressiva). No entanto, há que realçar que a gengivite, se não for tratada precocemente, pode evoluir para periodontite crónica.

Assim, a associação da diabetes *mellitus* com a doença periodontal tem sido investigada nos últimos anos e, vários estudos, concluíram que a diabetes *mellitus* é um fator de risco para o desenvolvimento da gengivite e/ou periodontite tanto nos diabéticos tipo 1 como nos diabéticos tipo 2 mas que a doença periodontal, quando presente, pode agravar o controlo glicémico nestes doentes.

A inter-relação entre estas duas patologias evidência a forma como uma doença sistémica pode predispor a uma infeção oral, pois há uma diminuição da resposta do hospedeiro à infeção periodontal e, como uma infeção oral pode exacerbar uma patologia sistémica e agravar o seu controlo metabólico.

Desta forma, considerando esta relação entre estas duas patologias deverá haver uma interação dos Médicos Internistas com os Médicos Dentistas de modo a que estes doentes tenham os cuidados preventivos adequados e terapias periodontais persistentes em clínicas médico-dentárias especializadas.

Por estes fatos, com o presente trabalho, pretende-se avaliar as possíveis relações entre diabetes e doença periodontal, avaliando a sua prevalência, relações com o estrato social, com o controlo da doença, com as comorbilidades associadas e com as próprias terapêuticas.

Palavras-chave:

Diabetes *mellitus*, doença periodontal, inter-relação, terapia periodontal

Abstract:

Diabetes *mellitus* is a metabolic disease increasingly prevalent in developed countries and it is currently considered a serious public health problem in Portugal, with negative and significant repercussions both at the systemic level and at the oral level. According to several studies it is believed that at an intra oral level, one of the major complications of diabetes is the periodontal disease, which is considered as the 6th complication of this pathology by many clinicians.

Periodontal disease is characterized by the inflammation of the tissues supporting the teeth and it may become evident in two ways: gingivitis (most prevalent) and periodontitis (less prevalent and more aggressive). However, it should be noted that if gingivitis isn't treated early it may develop into a chronic periodontitis.

The association between diabetes *mellitus* and periodontal disease has been investigated in recent years and several studies have concluded that diabetes *mellitus* is a risk factor for the development of gingivitis and / or periodontitis both in type 1 and type 2 diabetic patients. Periodontal disease, when present, may worsen glycemic control in these patients.

The interrelationship between these two pathologies shows how a systemic disease may predispose to an oral infection (because there is a decrease in the host response to periodontal infection) and how an oral infection may exacerbate a systemic pathology and worsen its metabolic control.

Considering the relationship between these two diseases there should be an interaction between the internists and the dentists so that these patients may have adequate preventive care and persistent periodontal therapies in specialized medical dental clinics.

Based on these facts, the present study aims to assess the possible relationship between diabetes and the periodontal disease, assessing its prevalence, its relationship with the social stratum, disease control and co morbidities associated with its own and therapies.

Keywords:

Diabetes *mellitus*, periodontal disease, inter-relationships, periodontal therapy

AGRADECIMENTOS:

Aos meus pais por tudo o que me ensinaram, por todo o carinho, apoio e principalmente pela FORÇA...é graças a vocês que tenho conseguido tudo o que quero...Amo-vos muito!

À minha irmã, cunhado e afilhada pelo incentivo e confiança que
sempre depositaram em mim...OBRIGADA!

Ao MA por todos os momentos, por toda a disponibilidade, por todo o
carinho...ADORO-TE!

À minha avó, que infelizmente não está entre nós fisicamente, mas
continua sempre comigo...OBRIGADA pela proteção!

Agradecimentos

Ao Professor Doutor João Leite Moreira,

Pelo incentivo, disponibilidade e colaboração demonstrada no decorrer deste trabalho...obrigada, foi um enorme prazer tê-lo como orientador e professor.

Ao Dr. Paulo Subtil,

Pelo interesse e disponibilidade demonstrada para a avaliação de doentes diabéticos nas suas consultas.

Ao Centro Hospitalar de Vila Real

Pela autorização que me facultou para avaliar os doentes diabéticos nas consultas de diabetologia.

Ao Dr. Nélcio Veiga,

Por toda disponibilidade e apoio que me deu na elaboração de pósteres e artigos...Obrigada.

À minha amiga e binómia Bárbara Lourenço,

Pela amizade e por todo o apoio...espero manter esta relação de amizade por muitos anos, foi ótimo trabalhar contigo...nunca te esqueças que és linda.

À minha amiga Elodie dos Reis,

Pela ajuda, por me ouvir quando eu mais precisava...obrigada por teres aproximado de mim num dos piores momentos que tive durante estes 5 anos...porque afinal tornaste-o num dos melhores com a tua amizade.

Ao meu amigo Luís Beleza,

Pela amizade, pelo incentivo, pela disponibilidade que sempre teve comigo...és o meu “crominho”.

À minha amiga Vanessa Oliveira,

Pelo carinho...és das poucas pessoas que entende tudo o que sinto, os meus problemas, as minhas dúvidas, o meu sufoco...obrigada por me ouvires sempre.

Às minhas amigas Susana Melo e Carolina Figueiredo,

Pela amizade, preocupação e pelas pessoas s fantástica que são...nem consigo descrever o quanto estou feliz por vos ter conhecido...obrigada por me fazerem, sempre, sentir bem.

À Vânia Sobral e Vinita Santos,

Por tudo...mesmo ausente, estão sempre presentes...ADORO-VOS.

À Dr.^a. Helena Palma,

Pelas palavras, força e dedicação em todos os tratamentos a que fui submetida ao longo dos últimos tempos...

ABREVIATURAS

A.Actinomycetemcomitans - Actinobacillus Actinomycetemcomitans

A1c – Hemoglobina glicada

ADA – *American Diabetes Association*

AGE – Produtos finais da glicação avançada

ASP – Peptídeo estimulador da acilação

AINES – anti-inflamatórios não esteróides

ATM – articulação temporo-mandibular

AVC – acidente vascular cerebral

DAG – diacilglicerol

DM – diabetes *mellitus*

DMG – diabetes *mellitus* gestacional

DP – doença periodontal

Gram- - gram-negativa

Gram+ - gram positiva

HDL – lipoproteína de alta densidade

HO – higiene oral

IFN- γ – interferon- γ

Ig – imunoglobinas

IL-1 – interleucina 1

IL-1 β – interleucina 1beta

IL-2 – interleucina 2

IL-6 – interleucina 6

IMC – índice de massa corporal

LDL – lipoproteínas de baixa densidade

LP – ligamento periodontal

LPS – lipopolissacarídeos

MMP – metaloproteínas da matriz extracelular

MMP-8 – elastase

MPO – mieloperoxidase

MODY – maturity-onset diabetes of young

OMS – Organização Mundial de Saúde

P.gingivalis – *Porphyromonas gingivalis*

PAI-1 – peptide inibidor do activador de plasminogénio

PCR – proteína C reativa

PGE – prostanglandinas

PMN – polimorfonucleares neutrófilos

RAGE – receptor dos produtos finais glicosilados

RAR – raspagem e alisamento radicular

SBA – síndrome da boca ardente

TNF- α – factor de necrose tumoral alfa

TG – tolerância à glicose

Índice

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	4
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	4
4	REVISÃO DA LITERATURA.....	5
5	INSULINA E A SUA AÇÃO FISIOLÓGICA.....	5
5.1	Conceitos.....	5
5.2	Acção da insulina.....	6
5.2.1	Efeito da insulina sobre o metabolismo da glicose.....	6
5.2.1.1	Efeito sobre o metabolismo da glicose:.....	6
5.2.1.2	Efeito da insulina para aumentar o uso de glicose para energia:.....	6
5.2.1.3	Efeito da insulina no armazenamento de glicogénio no fígado e no músculo: 7	
5.2.1.4	Conversão da glicose em gordura:.....	7
5.2.1.5	Efeito da insulina sobre a glicose sanguínea:.....	7
5.3	Efeito da insulina sobre o metabolismo das gorduras.....	7
5.3.1	Efeito da ausência de insulina sobre o metabolismo das gorduras:.....	8
5.4	Efeito da insulina sobre o metabolismo das proteínas.....	8
5.4.1	Efeitos diretos:.....	8
5.4.2	Efeito indireto:.....	8
5.4.3	Efeito da insulina sobre o crescimento:.....	8
5.5	Regulação da secreção de insulina e glucagon.....	9
6	DIABETES <i>MELLITUS</i>	10
6.1	Conceito e formas de apresentação.....	10
6.2	EPIDEMIOLOGIA DA DM.....	15

6.3	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DM.....	18
6.4	CONTROLO DA DIABETES <i>MELLITUS</i>	21
6.4.1	Glicosímeros.....	21
6.4.2	Teste da urina.....	21
6.4.3	Hemoglobina glicada.....	21
6.4.4	Frutosamina.....	23
6.5	COMPLICAÇÕES DA DM.....	24
6.6	INFLAMAÇÃO E A DIABETES <i>MELLITUS</i>	28
6.7	MECANISMOS DAS COMPLICAÇÕES DIABÉTICAS.....	30
6.7.1	Stress oxidativo.....	30
6.7.2	Produtos finais da glicação avançada (AGEs).....	30
6.7.3	Ativação da proteína C.....	31
6.8	MANIFESTAÇÕES ORAIS NA DIABETES <i>MELLITUS</i>	32
6.9	CONSULTA DE MEDICINA DENTÁRIA E A DIABETES <i>MELLITUS</i>	35
6.10	TRATAMENTO DA DIABETES <i>MELLITUS</i>	39
7	ANATOMIA DO PERIODONTO.....	48
7.1	DOENÇA PERIODONTAL.....	51
7.1.1	Conceito e formas de apresentação.....	51
7.1.2	Classificação da doença periodontal.....	53
7.2	EPIDEMIOLOGIA DA DP.....	54
7.3	ETIOPATOLOGIA DA DOENÇA PERIODONTAL.....	55
7.4	FATORES QUE INFLUÊNCIAM A EVOLUÇÃO DA DP.....	60
7.5	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E RADIOLÓGICAS DA DP E DIAGNÓSTICO.....	61
7.6	TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL.....	63
7.7	DIABETES <i>MELLITUS</i> VS DOENÇA PERIODONTAL.....	65

7.7.1	Qual a relação?	65
7.8	A DIABETES <i>MELLITUS</i> COMO FATOR DE RISCO DA DOENÇA PERIODONTAL	69
7.9	FATORES INFLAMATÓRIOS NA DIABETES E A SUA INFLUÊNCIA NA DOENÇA PERIODONTAL.....	73
7.9.1	Fatores associados à resposta imunológica do hospedeiro.....	73
7.9.1.1	Monócitos e macrófagos	73
7.9.2	Leucócitos polimorfonucleares (PMN) e Elastase (MMP-8).....	74
7.9.3	Citocinas	75
7.9.4	Proteína C-reativa (PCR).....	76
7.9.5	Imunoglobulinas (Ig)	77
7.9.6	Metaloproteínas de matriz extra celular (MMP)	77
7.9.7	Peroxidase.....	78
7.9.8	Factores Microbiológicos	79
7.9.9	Tecido conjuntivo e fatores associados à cicatrização	79
7.10	OBESIDADE, DIABETES E DOENÇA PERIODONTAL.....	93
7.11	Duração da diabetes <i>mellitus</i> e a doença periodontal.....	94
7.12	Idade e a doença periodontal.....	95
7.13	Cuidados de saúde oral dos diabéticos e a doença periodontal.....	96
7.14	DOENÇA PERIODONTAL COMO FATOR DE RISCO PARA A DIABETES <i>MELLITUS</i>	96
7.15	Efeito da terapia periodontal nos mediadores inflamatórios e no controlo glicémico da diabetes.....	99
8	CONCLUSÃO.....	115
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117

1 INTRODUÇÃO

Diversas investigações permitiram concluir que existe uma associação entre a doença periodontal e a diabetes *mellitus*, quer em diabéticos tipo 1, quer em diabéticos tipo 2 (1).

A Diabetes *mellitus* (DM) é considerada um dos problemas de saúde pública com maior importância a nível mundial, pela elevada prevalência, morbidade e mortalidade (2), prevendo-se um agravamento na próxima década relacionado com o envelhecimento da população e com as alterações progressivas no estilo de vida (3)(4).

É uma doença complexa e heterogénea causada pela deficiência de insulina, absoluta ou relativa, resistência à insulina ou ambas, que entre outras consequências, leva a um aumento na concentração de glicose plasmática (5).

É importante limitar as complicações DM a longo prazo, pois a falta de insulina causa alterações metabólicas agudas e crónicas (6). Existem evidências científicas de que estas complicações tardias da DM resultam de alterações metabólicas e de que o controlo da hiperglicemia pode reduzir de forma significativa a sua incidência (5).

As complicações médicas sistémicas mais frequentes associadas com a DM são: retinopatia, neuropatia, nefropatia, doenças vasculares periféricas, doença cardíaca coronária, hipertensão arterial, distúrbios no sistema nervoso, problemas dermatológicos (5)(7).

Ao nível da cavidade oral, as complicações mais frequentes são: hálito cetónico, língua avermelhada e saburrosa, aumento assintomático das parótidas, hipertrofia gengival, reabsorção alveolar, mobilidade dentária, maior prevalência de estomatite, maior incidência de cáries dentárias devido ao aumento de hipoplasia e hipocalcificação dos

dentes, maior suscetibilidade à candidíase oral e queilite angular devido à xerostomia (8)(9)(10).

Por sua vez, a doença periodontal (DP) representa um conjunto de manifestações patológicas que afetam o periodonto ou estruturas de suporte dos dentes e que têm duas formas de apresentação: a gengivite e a periodontite (11).

A gengivite é um processo inflamatório reversível e a periodontite é um processo infeccioso mais complexo com várias manifestações clínicas tais como: inflamação, bolsas periodontais > 3mm, perda de inserção (de acordo com o grau de severidade leve, moderada, avançada), recessão gengival, mobilidade dentária, envolvimento de furca e perda de elementos dentários nas fases mais avançadas (11).

Apresenta uma alta prevalência e pode afetar até 90% da população mundial. Além dos microorganismos patogênicos presentes no biofilme, fatores genéticos e ambientais contribuem para a causa da doença (12).

Todavia, a forma grave da doença (periodontite) é menos prevalente do que a gengivite mas, importa salientar, no entanto, que a gengivite pode progredir para periodontite em indivíduos com maior suscetibilidade associada a fatores de risco, como a placa bacteriana, idade, hábitos tabágicos e doenças sistêmicas (13).

O papel da diabetes *mellitus* (DM) como fator de risco para a doença periodontal (DP) tem sido objeto de debate há vários anos, porém recentemente foram identificados vários mecanismos pelos quais a doença pode contribuir para prejudicar as condições periodontais, no entanto, alguns dados limitados sugerem que uma relação inversa também pode estar presente (14).

De um modo geral, verifica-se (11):

- Aumento da inflamação gengival, uma vez que, o espessamento dos vasos do periodonto dificulta o transporte de elementos nutritivos aos tecidos, tornando-os mais vulneráveis aos produtos de agressão dos microorganismos;

- Recessões gengivais, reabsorção óssea alveolar e bolsas periodontais mais profundas, devido a uma menor resistência aos processos infecciosos;
- Formação de abscessos recorrentes, visto que o aumento da glicemia causa, através da glicosilação e oxidação enzimática de lípidos e proteínas, a produção de determinadas substâncias que agem sobre os macrófagos determinando a secreção de citocinas inflamatórias que proporcionam a destruição dos tecidos com maior grau de severidade;
- Cálculos dentários;
- Perda de inserção e conseqüentemente aumento da mobilidade dentária.

Assim, a doença periodontal é das complicações orais mais importantes da diabetes e também aquela que têm sido mais estudada. Considerada como uma das complicações microvasculares da diabetes (15), a doença periodontal pode desenvolver-se tão cedo nos diabéticos quanto a retinopatia, nefropatia e neuropatia (16).

Concluindo, a DM pode ser considerada como um dos fatores de risco para o desenvolvimento DP, mas a doença periodontal torna-se mais severa quando presente nos doentes diabéticos e estes mais propensos a infecções, daí o tratamento periodontal sobre o controlo metabólico da diabetes ter despertado interesse entre os clínicos de saúde nos últimos tempos.

Deste modo, torna-se credível e relevante o estudo desta inter-relação bidirecional, pois a doença periodontal pode impedir a monitorização adequada dos valores de glicémia e ser responsável por inúmeras complicações que surgem na DM, aumentando assim a morbidade e mortalidade destes doentes. É necessário e fundamental reforçar a ideia de que o doente deve ser acompanhado adequadamente por técnicos de saúde especializados nas áreas e a interação do médico dentista no meio hospitalar é importante para a instituição de estratégias de prevenção primária, antes do estabelecimento da doença, ou então para

a prevenção secundária cuja a doença já está estabelecida, mas podemos intervir nos seus estágios iniciais, com terapias menos agressivas e com melhor prognóstico.

2 OBJETIVOS

1. Sustentar a relação da diabetes *mellitus* com a doença periodontal, ou seja, analisar as suas interações etiopatogénicas e de que forma podem atuar negativamente uma sobre a outra;
2. Mostrar a prevalência da DP com um maior grau de severidade em doentes diabéticos que apresentam valores de glicémia mais altos;
3. Promover a terapia periodontal como um método eficaz no controlo da mesma associada ou não a antibioterapia;
4. Revigorar a importância da promoção da saúde oral bem como a ação do médico dentista na saúde geral dos pacientes diabéticos de forma a criar as condições para a articulação com centros de Medicina Dentária, ou mesmo para a criação da necessidade institucional da carreira hospitalar de medicina dentária.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização dos objetivos propostos, pesquisei os artigos científicos mais representativos sobre o tema na *PubMed*, *ScienDiret*, ADA, Google Académico, AAP utilizando os seguintes termos: “diabetes *mellitus*”, “periodontal disease and diabetes *mellitus*”, “teraphy

periodontal”, “epidemiology and prevalence”, “fisiopatology”, “periodontal disease” como termos de pesquisa, sendo os artigos pesquisados em inglês e português com abstract.

Todos os abstract foram inicialmente revistos por ordem de relevância e os artigos foram selecionados e subseqüentemente analisados. Outras referências bibliográficas foram incluídas, nomeadamente bibliografia de artigos consultados e livros com relevância para este trabalho.

4 REVISÃO DA LITERATURA

5 INSULINA E A SUA AÇÃO FISIOLÓGICA

5.1 Conceitos (17)(18)

A insulina é uma hormona produzida por uma glândula denominada por pâncreas.

Essa glândula é formada por dois tipos distintos de tecido. Um desses tipos corresponde aos ácinos que desempenham a função exócrina do pâncreas ao secretar os sucos digestivos para o lúmen intestinal e o outro tipo é o das ilhotas de *langerhans* que desempenham a função endócrina pois secretam hormonas diretamente para o sangue.

As ilhotas de *langerhans* são constituídas pelas células α responsáveis pela produção do glucagon e pelas células β que produzem a insulina.

A insulina exerce efeitos sobre o metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e gorduras. Sem esta hormona, um animal ou um ser humano, não consegue crescer pois apenas utilizam uma pequena parte dos hidratos de carbono e as células não sintetizam proteínas. Para além disto, com a falta de insulina, as células utilizam quantidades elevadas de gordura o que provoca condições de debilidade extrema tais como a perda de peso, acidose, e até mesmo coma.

O glucagon, por sua vez, aumenta a concentração de glicose no sangue e disponibiliza-a pela ativação da glicogenólise e a glicogénese. Permite o uso da glicose pelas células, tal como a insulina.

5.2 Ação da insulina

5.2.1 Efeito da insulina sobre o metabolismo da glicose (18)

5.2.1.1 Efeito sobre o metabolismo da glicose:

Promove o transporte da glicose para o interior de quase todas as células do corpo, principalmente para as fibras musculares, células adiposas e células hepáticas.

5.2.1.2 Efeito da insulina para aumentar o uso de glicose para energia:

Quando a concentração sanguínea de glicose aumenta acima do normal, o pâncreas produz maiores quantidades de insulina que promove o transporte rápido para o interior das células tornando-a disponível para as funções celulares.

5.2.1.3 Efeito da insulina no armazenamento de glicogênio no fígado e no músculo:

Quando há excesso de glicose e insulina no sangue, a glicose é transportada para o interior das células musculares e hepáticas em maiores quantidades. Deste modo, uma grande parte da glicose fica armazenada sob a forma de glicogênio nas células musculares e hepáticas. Assim, durante os intervalos das refeições, essas células convertem o glicogênio em glicose.

5.2.1.4 Conversão da glicose em gordura:

Após o transporte da glicose para as células musculares e hepáticas, a glicose restante que não pode ser usada imediatamente é armazenada sob a forma de gordura.

5.2.1.5 Efeito da insulina sobre a glicose sanguínea:

Na presença de insulina, a glicose é transportada para o interior das células; na sua ausência, a glicose permanece no sangue aumentando a sua concentração.

5.3 Efeito da insulina sobre o metabolismo das gorduras (18)

A insulina inibe o metabolismo das gorduras, exceto a sua síntese e armazenamento a partir da glicose, por dois meios: quando a glicose esta presente em excesso no interior das células, esta é utilizada pelas células em vez da gordura; a insulina inibe a lipase e conseqüentemente a libertação da gordura das células adiposas.

5.3.1 Efeito da ausência de insulina sobre o metabolismo das gorduras:

A lipase é ativada e os ácidos gordos são libertados para o sangue ficando disponíveis para todas as células. Uma grande parte desses ácidos gordos são transportados para o fígado onde são convertidos em triglicéridos, fosfolípidos e colesterol e, posteriormente, depositados no sangue sob a forma de lipoproteínas aumentando assim, a concentração de lípidos na corrente sanguínea. O metabolismo dos ácidos gordos no fígado é muito rápido o que implica a formação de grandes quantidades de ácido acetacético que também é libertado para o sangue.

5.4 Efeito da insulina sobre o metabolismo das proteínas (18)

5.4.1 Efeitos diretos:

A insulina aumenta o transporte de aminoácidos logo há maiores quantidades disponíveis para a síntese de proteínas; aumenta a formação de RNA; aumenta a formação de proteínas pelos ribossomas.

5.4.2 Efeito indireto:

A insulina promove a utilização de glicose pela célula, e portanto, os hidratos de carbono são usados em vez das proteínas.

5.4.3 Efeito da insulina sobre o crescimento:

Uma vez que promove a formação de proteínas e torna disponível grande quantidade de energia a partir dos hidratos de carbono, a insulina potencia o crescimento.

5.5 Regulação da secreção de insulina e glucagon

Diariamente, um indivíduo está sujeito a oscilações permanentes na concentração plasmática de glicose – o nível de glicose tende a aumentar após uma refeição e a diminuir progressivamente no intervalo entre as refeições. De modo a manter a hemóstase de glicose apesar destas oscilações de concentração, o organismo dispõe de um complexo sistema de regulação e contra-regulação, baseado em hormonas, que previne situações extremas, mantendo a concentração plasmática sanguínea numa gama estreita de valores (80-200mg/dL) (19).

Quando o nível de glicose no sangue aumenta, a secreção de insulina, pelas células β , também aumenta. Esse aumento estimula o fígado a realizar a glicogénese (via de armazenamento de glicose) e a glicólise (que leva à produção de acetil-CoA que entra nas vias de produção de proteínas e gorduras – outra via de armazenamento). Por outro lado, quando o nível plasmático de glicose decresce significativamente para além de desenvolver alguns sintomas de alerta, o organismo desencadeia uma série de mecanismos de contra-regulação, que envolvem diferentes respostas hormonais. Este sistema de contra-regulação é ativado quando a concentração plasmática de glicose decresce para cerca de 65 mg/dL (20).

Numa primeira fase, a secreção de insulina pelas células β decresce, o que favorece a produção renal e hepática de glicose. Se o nível de glicémia continuar a decrescer é ativada a segunda linha de defesa. O decréscimo do nível de insulina origina um incremento na secreção da hormona de contra-regulação glucagon pelas células α do pâncreas (21). O glucagon estimula a produção hepática de glicose via glicogenólise (degradação do glicogénio acumulado) e via glicogénese (degradação de ácido láctico, aminoácidos e glicerol) (20). Uma função especialmente importante do glucagon é a manutenção de glicose alta ou suficiente para o funcionamento normal dos neurónios cerebrais e, portanto, para impedir as convulsões e o coma hipoglicémico (18).

É de referir que outras hormonas, como a adrenalina e a hormona de crescimento, também participam deste sistema de regulação hemostática (20)(22)(23). A adrenalina inibe ainda mais a secreção de insulina e favorece a secreção e a ação do glucagon (23), enquanto que a hormona de crescimento parece ter influência na manutenção da massa das células β pancreáticas e controlar a secreção de insulina pelas mesmas (22). Quando este sistema falha surgem as situações de DM.

6 DIABETES *MELLITUS*

6.1 Conceito e formas de apresentação

O termo diabetes *mellitus* (DM) refere-se a um grupo de doenças metabólicas que se caracterizam por situações de hiperglicemia crónica, com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, como consequência de anomalias da secreção de insulina, da sua ação ou de ambas (5)(10)(18)(19).

Atualmente sabe-se que a hiperglicemia crónica, a longo prazo, conduz a alterações patológicas em vários órgãos como o coração, olhos, rins, sistema nervoso e vascular (17).

Existem vários fatores etiológicos para a DM sendo, por isso, de extrema importância, identificar qual o tipo de DM presente no paciente, compreender a fisiopatologia das várias formas de diabetes. Em indivíduos não diabéticos, a concentração plasmática de glicose no sangue situa-se entre 80-99 mg/dL. Níveis superiores indicam graus variados de tolerância à glicose (pré-diabetes) ou diabetes cujos os critérios de diagnóstico foram estabelecidos pela *American Diabetes Association* e apresentam-se no quadro 1 (19).

Os testes de glicemia em jejum e de tolerância à glicose alterados são usados para indicar um estado metabólico intermediário entre a normalidade da hemóstase da glicose e a condição da diabetes mellitus (9).

Quadro 1 - critérios de diagnóstico pela ADA (19)

		Glicémia			Hb A1c
Glicémia normal		Jejum	Ao longo do dia	2h (TTOG)	
Glicemia normal		<99	-	<140	
Pré-diabetes	Glicemia de jejum alterada	100-125	-	-	5.7-6.4%
	Intolerância à glicose	-	-	≥140 e <199	
Diabetes tipo I ou II		≥126	≥200	≥200	≥6,5%
Diabetes gestacional		≥92	≥180	≥153	-

A classificação atual da DM baseia-se na fisiopatologia de cada forma de apresentação da doença.

As formas mais comuns são a diabetes *mellitus* tipo I e tipo II (5).

A DM tipo I (diabetes *mellitus* insulino-dependentes) (5) caracteriza-se por alterações das células β-pancreáticas, ausência de produção e secreção de insulina e tendência à cetoacidose. Corresponde a 5% a 10% do total dos casos. É mais comum entre crianças e jovens, com um pico de incidência, para ambos os sexos, entre os 11 e 14 anos de idade, embora possa ocorrer em qualquer faixa etária. Alguns estudos

têm mostrado que 15-30% de todos os casos são diagnosticados em indivíduos com idade superior a 30 anos. Nestes indivíduos a destruição das células pancreáticas ocorre mais lentamente (9) e é referida como diabetes latente auto-imune do adulto (lada) (17).

Na maioria dos casos (85-90%) ocorre em indivíduos portadores de certos antígenos HLA e dos genes DQA, DQB e DRB, ou seja, há uma predisposição genética (14)(17). Esta suscetibilidade associada a fatores ambientais, como é o caso do vírus da rubéola, caxumba e coxsackie B4 estimula um processo destrutivo auto-imune e altamente seletivo das células β -pancreáticas. Uma exposição precoce aos padrões normais de alimentação como a introdução das proteínas do leite de vaca ou os cereais em vez do leite materno (24) também pode constituir uma explicação para o processo destrutivo, uma vez que pode ocorrer uma forte resposta humoral a estas proteínas provocando o processo de auto-imunidade em pacientes jovens, resultando na destruição das células β pancreáticas (17).

Os casos que não têm evidência de auto-imunidade são considerados idiopáticos. Nestes casos, a velocidade de destruição é variável, sendo fortemente dependente da idade do indivíduo. Os indivíduos afetados são magros, tem propensão à cetoacidose e risco acrescido de desenvolver outra patologia auto-imune tais como: doença de Graves, tireoidite Hashimoto, doença de Addison, vitiligo, hepatite auto-imune, miastenia grave, anemia perniciosa (17)(19).

Marcadores de destruição auto-imune têm sido identificados, e são usados para o diagnóstico ou para avaliação do risco em desenvolver DM tipo I. Estes marcadores incluem anticorpos tais como a descarboxilase do ácido glutâmico, tirosina fosfatase IA-2 e IA-2 β . Em 85-90% dos pacientes com DM tipo I são detetados um ou mais destes anticorpos.

Este tipo de DM tipo I afeta apenas uma pequena percentagem de pacientes que são, geralmente, ascendentes africanos e asiáticos (17).

A DM tipo II (diabetes *mellitus* não-insulino-dependentes) (5) é a forma mais comum da doença, sendo responsável por 85% a 90% do total dos casos e caracteriza-se por uma sensibilidade diminuída à insulina associada a uma deficiência relativa da mesma. Este facto diminui a incidência da cetoacidose comparativamente com a DM tipo I (17).

A maioria dos pacientes com DM tipo II são obesos com uma grande percentagem de massa gorda na região abdominal (17), e a obesidade por si, causa um aumento da insulino-resistência. Deste modo, o controlo da dieta é importante no tratamento da diabetes (25).

Estudos recentes indicam que o tecido adiposo apresenta a capacidade de secretar substâncias com efeitos biológicos importantes com atuação, tanto local (efeitos parácrinos) como sistémica (efeitos endócrinos), exibindo uma relação direta com a insulina. Essas substâncias são, na maioria, polipeptídeos, entre os quais se incluem: leptina, a resistina, o peptídeo inibidor do ativador de plasminogénio (PAI-1), o fator de necrose tumoral (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6), o peptídeo estimulador da acilação (ASP) e adiponectina. Todas estas substâncias são produzidas em maior quantidade com o aumento do tecido adiposo contribuindo para o aumento da resistência à insulina exceto a adiponectina que se encontra diminuída (26).

Para além da obesidade, fatores como dieta rica em açúcar, sedentarismo, stress e infeções crónicas, idade e história prévia de diabetes gestacional podem agravar a doença caso esteja presente, ou então, aumentar o risco de desenvolver a mesma. Esta forma de diabetes associa-se, também, a uma predisposição genética embora este fato ainda não se encontra completamente esclarecido (17).

Geralmente, estes pacientes não precisam de um tratamento com insulina e é mais prevalente nos pacientes com idade superior a 40 anos. A DM tipo II produz ou contribui para a alta morbilidade das complicações metabólicas (17).

Para além destas duas formas de apresentação, existem ainda outros tipos específicos de DM (5) tais como: os casos da diabetes em que o fator etiológico é conhecido mas com menor incidência, por exemplo os defeitos genéticos funcionais das células β , com deficiência na secreção de insulina (MODY 1,2,3), defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino (pancreatite infecciosa, trauma, carcinoma, hemocromatose, fibrose cística), pancreatectomia, endocrinopatias que provocam hiperglicemia (acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, induzidas por fármacos e agentes químicos, infeções virais, formas incomuns de DM imuno-mediado e outras síndromes genéticas como o síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter's, síndrome de Wolfram (17).

A diabetes gestacional é o tipo de diabetes que se caracteriza pela intolerância à glicose, diagnosticada na gestação, podendo ou não persistir após a gravidez. Normalmente tem início no terceiro trimestre de gravidez e um tratamento adequado vai reduzir a morbidade perinatal. Estas pacientes apresentam um aumento nos distúrbios hipertensivos e conseqüentemente o aumento de anomalias congénitas fetais, natimortos, macrossomia, hipoglicemia, icterícia, síndrome do desconforto respiratório, policitemia e hipocalcemia (17)(27).

Assim, todas as pacientes que apresentam um risco médio ou alto de desenvolver este tipo de diabetes deverão ser vigiadas ao longo de toda a gravidez (17).

O quadro 2 mostra as mulheres com maior risco de desenvolver DM gestacional durante a gravidez.

Quadro 2 - fatores de risco da DMG

	Fatores de risco
Diabetes gestacional	Idade > 25
	Peso corporal aumentado
	História familiar de DM (família direta)
	História de metabolismo anormal da glicose
	Raça

A maioria das mulheres, após a gravidez, volta a um estado de normoglicemia, no entanto, uma história de diabetes gestacional aumenta o risco de vir a desenvolver DM tipo II (17).

6.2 EPIDEMIOLOGIA DA DM

A diabetes *mellitus* é considerada um dos problemas de saúde pública de maior importância a nível mundial, pela elevada prevalência, mortalidade, morbidade crônica e perda da qualidade de vida, prevendo-se um agravamento nos próximos anos. Projeções feitas para o ano 2030 apontam para um aumento da taxa mundial de incidência de mais de 114% (2)(4).

A sua prevalência está a aumentar devido ao envelhecimento da população, urbanização, aumento dos casos de obesidade e inatividade física (4).

A OMS estima que existem mais do que um bilhão de pessoas com sobrepeso e desses há mais de 300 milhões obesos. A obesidade está a aumentar em todo o mundo devido ao consumo elevado de alimentos

pobres em nutrientes, com alto teor de açúcar e gorduras saturadas associada à redução da atividade física e ao estilo de vida sedentária (17).

Deste modo, estudos demonstram que a obesidade generalizada favorece o risco de desenvolvimento de DM tipo II por induzir resistência à insulina. Esse risco é diretamente associado ao aumento do Índice de Massa Corporal (IMC). O IMC é um método de avaliação do estado nutricional de adultos e idosos a partir do peso e da altura. O quadro 3 mostra a classificação nutricional segundo o IMC (28).

DM tipo II é a forma de apresentação mais comum. A prevalência deste tipo de DM aumenta com a idade e na sua etiopatogenia estão implicados fatores genéticos e ambientais (18).

Quadro 3 - classificação nutricional segundo o IMC

Classificação (OMS)	IMC (kg/m²)
Abaixo do peso	<18,5
Peso normal	18,5-24,9
Sobrepeso	≥25
Pré-obesidade	25-29
Obesidade grau I	30-34,9
Obesidade grau II	35-39,9
Obesidade grau III	≥40

A DM tipo I, por sua vez, é menos comum afetando 5-10% de todos os casos. É mais comum entre crianças e jovens, com um pico de incidência, para ambos os sexos, entre os 11 e 14 anos de idade, embora possa ocorrer em qualquer faixa etária. Na maioria dos casos (85-90%) ocorre em indivíduos portadores de certos antígenos HLA, isto é, há uma predisposição genética (5).

Irmãos de crianças com diabetes tipo I têm 10% de hipóteses em desenvolver também este tipo de doença até aos 50 anos de idade. Há uma maior incidência da DM tipo I em crianças caucasianas do que em outros grupos raciais (17).

Patterson *et al.*, verificaram que na Europa, a incidência desta forma de DM, em crianças com idade inferior a 15 anos, está a aumentar (24).

Estima-se que sejam diagnosticados anualmente em Portugal, entre 500 a 700 novos casos de diabetes por 100 000 habitantes. Assim a DM é uma das maiores preocupações de saúde pública na atualidade (2).

Numa tentativa de contrariar estes números, diversas campanhas de sensibilização têm sido desenvolvidas. As evidências científicas em várias áreas têm mostrado a gravidade das complicações associadas à hiperglicemia. Nos últimos anos, tanto a classificação como os critérios de diagnóstico têm sido ajustados em função dessas evidências. Os valores recomendados de controlo do doente diabético têm vindo a sofrer alterações não havendo concordância absoluta entre os profissionais de saúde. No entanto, há objetivos que foram estabelecidos com o intuito de diminuir a ocorrência de complicações associadas à diabetes *mellitus* (19).

Quadro 4 – valores recomendados pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia para prevenção e controlo da Diabetes, 2013

Parâmetros	Objetivos
Glicemia em jejum	<108 mg/dl
Glicemia pós-prandial	<135 mg/dl (DM2) 135-160 mg/dl (DM1)
HbA1c	<6,5%
Pressao arterial	<130/80 mmHg
Colesterol total	<175 mg/dl
Colesterol-HDL	>40 mg/dl
Colesterol-LDL	<70 mg/dl
Triglicerideos	<150 mg/dl
IMC	<25
Perimetro abdominal	<94 cm no sexo masculino <80 no sexo feminino

6.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DM

Nos pacientes com DM, a glicémia, que se encontra sempre com valores acima dos normais, tem tendência para aumentar após as refeições. Deste modo, há uma série de sintomas e efeitos agudos que surgem e permitem o diagnóstico (29).

Os principais sinais e sintomas da DM (5)(17)(30) estão descritos no quadro 5.

Quadro 5 - sinais e sintomas da DM

Sinais e sintomas de diagnóstico da DM / complicações agudas
<ul style="list-style-type: none">• Poliúria• Polidipsia• Polifagia• Perda de peso• Mudança na visão• Fadiga / fraqueza• Irritabilidade• Náuseas• Boca seca• Hálito cetônico• Desidratação• Respiração de Kussmaul (acidótica)• Sonolência• Cetoacidose (principalmente na DM tipo I)

A deficiência de insulina resulta em hiperglicemia, ou seja, num aumento de glicose na corrente sanguínea (hiperosmolaridade) (5). Grandes quantidades de glicose são excretadas na urina, visto que os túbulos renais não conseguem reabsorver toda a glicose que chega ao filtrado glomerular por minuto. A glicose tubular em excesso provoca uma pressão osmótica aumentada nos túbulos o que reduz a reabsorção de água. Como consequência, o paciente diabético perde grandes quantidades de água, Na⁺, K⁺ e de glicose na urina. O doente elimina um maior número de vezes e em maior quantidade uma urina mais clara e doce, o que pode causar sede e desidratação (que leva à hipovolêmia com diminuição correspondente da circulação)(5)(18).

As células perdem mais fosfato e magnésio, que também são excretados pelos rins. Na ausência absoluta ou relativa de insulina, as proteínas são degradadas nos músculos e noutros tecidos o que levará à fraqueza muscular. O fígado, por sua vez, produz ácido aceto-acético e ácido-β-hidroxiacético a partir dos ácidos gordos. A acumulação desses ácidos

leva à respiração acidótica. Para além disso, são sintetizados os triglicerídeos a partir dos ácidos gordos e convertidos em LDL. A deficiência de insulina diminui a degradação de lipoproteínas e a hiperlipidemia agrava. Alguns triglicerídeos permanecem no fígado (esteatose hepática) (5)(18).

A degradação das proteínas e gorduras (consumo aumentado de proteínas e gorduras) bem como a poliúria levam à perda de peso.

Apesar da taxa elevada de açúcar no sangue, há uma diminuição da sua concentração no meio intracelular o que provoca a sensação de fome e a necessidade de ingerir mais alimentos, a polifagia (5).

A visão turva é uma consequência da exposição da lente e retina ao estado hiperosmolar (17).

Noutros casos não ocorrem os sintomas referidos no quadro 5, mas surgem algumas manifestações isoladas ou em associação, que alertam para o diagnóstico de DM, como por exemplo, balanites, vulvovaginites ou infeções urinárias de repetição, uma monoparesia ou uma polimeuropatia, entre outros (31).

Os doentes com DM tipo II podem ser, inicialmente assintomáticos, ou apresentarem poliúria e polidipsia. Outros doentes podem apresentar prurido ou infeções agudas da mucosa como vulvovaginite por *Candida*. Geralmente estes pacientes são obesos e com complicações cardiovasculares, neuropáticas, hipertensão ou microalbuminúria. Uma vez que o diagnóstico deste tipo de DM pode não ser precoce, o doente pode apresentar várias complicações no diagnóstico (17).

O aparecimento da DM tipo I é mais abrupta comparativamente à DM tipo II. Quando a cetoacidose está presente a hiperosmolaridade e a desidratação são maiores causando náuseas, vômitos e anorexia com vários níveis alterados da consciência.

6.4 CONTROLO DA DIABETES *MELLITUS*

Existem diferentes meios, aos quais, o doente diabético e o médico podem recorrer para controlar os níveis de glicemia e melhorar a qualidade de vida.

6.4.1 Glicosímeros

Os glicosímeros permitem o controlo diário dos níveis de glicémia em jejum e após as refeições.

O monitoramento múltiplo dos valores de glicemia é obrigatório na diabetes gestacional e em quase todos os pacientes com DM tipo I. Os pacientes com DM tipo II também devem avaliar os níveis de glicose sanguínea embora possam-no fazer com menor frequência comparativamente aos doentes com DM tipo I (17).

6.4.2 Teste da urina

O exame da urina é atualmente raro, no entanto, pode ser útil nos diabéticos que são incapazes de usar o glicosímero.

Na maioria dos doentes quando a glicose, no plasma, é superior a 180 mg/dl ocorre a glicosúria. A presença de glicose na urina é detetada pela mudança de cor nas tiras, porém, os limiares de glicose renal variam de pessoa para pessoa e, portanto, o teste sanguíneo para medir os níveis de glicose é mais preciso do que este tipo de teste.

Em contraste, o teste da urina é útil na deteção de corpos cetónicos sendo usado na diabetes gestacional e na diabetes tipo I, uma vez que, há uma maior probabilidade de ocorrer episódios de cetoacidose (17).

6.4.3 Hemoglobina glicada

A hemoglobina glicada A1c é usada para o diagnóstico e monitorização do controlo glicémico em pessoas com diabetes. As principais vantagens

e desvantagens da A1c como método de diagnóstico da diabetes *mellitus* estão descritas no quadro 6 (32).

A hemoglobina glicada A1c resulta da ligação covalente de moléculas de glicose a um resíduo de valina na extremidade N-terminal da cadeia beta da hemoglobina, formando glicohemoglobinas. Estas formam-se lenta e continuamente, de forma estável e irreversível, durante os 120 dias de vida dos eritrócitos. A fração HbA1c é a componente maioritária das glicohemoglobinas. Assim, a A1C reflete a glicémia média nos 2-3 meses anteriores, correlacionando-se diretamente com o risco cardiovascular. Esta glicação altera a estrutura e diminui a carga positiva da hemoglobina A (32).

O teste de A1c é realizado pelo menos duas vezes por ano em pacientes que estão a cumprir corretamente o tratamento estabelecido e de 3 em 3 meses nos pacientes que não estão a atingir os níveis de glicémia recomendados (17).

O valor de HbA1c recomendado, pela ADA, é inferior a 6,5. (ADA) No entanto, de acordo com um estudo recente, é difícil alcançar estes valores mostrando que apenas 36% dos doentes com DM tipo II é que conseguiram atingir os valores recomendados (17).

Quadro 6 – vantagens e desvantagens da A1c no diagnóstico da DM (32)

Vantagens	Desvantagens
Melhor índice de exposição glicémica	Custo superior
Correlação semelhante em relação ao risco de complicações crónicas	Menor disponibilidade em algumas regiões do mundo
Menor variabilidade biológica ao longo do tempo (stress)	Variabilidade com a raça/etnia

Menor instabilidade pré-clínica	Interferência de alguns fatores no desenvolvimento e interpretação
Padronização semelhante ou mesmo superior	
Útil na monitorização crônica da eficácia do tratamento	
Maior conveniência (sem necessidade de jejum)	

Apesar de a A1c apresentar inúmeras vantagens (quadro 6) como método de diagnóstico da DM há que salientar que esta não reflete a glicemia de forma fidedigna no caso de anemias e hemoglobinopatias. Em doentes com hemoglobinas anormais, mas com semi-vida eritrocitária normal, deve ser usado um método de doseamento que não sofra interferência pelas hemoglobinas anormais. Em situações com diminuição da semi-vida eritrocitária (gravidez, perdas ou transfusões sanguíneas recentes, algumas anemias) o diagnóstico da diabetes deve utilizar apenas os critérios glicêmicos (32).

6.4.4 Frutosamina

Existem outras proteínas do soro que se tornam glicosiladas na presença de hiperglicemia para além da hemoglobina.

O monitoramento destas proteínas pode ser usado em vez da hemoglobina. Estas proteínas têm uma semivida de 2-3 meses e portanto reflete a glicemia média durante um período de tempo menor comparativamente à hemoglobina (17).

6.5 COMPLICAÇÕES DA DM

As complicações da DM decorrem principalmente da duração e gravidade da hiperglicemia, cujos os sinais e sintomas mais frequentes são a poliúria, polidipsia, polifagia, fadiga e perda de peso (10).

As repercussões clínicas das alterações metabólicas dividem-se em complicações agudas e crônicas ou tardias (5).

Quadro 7 – complicações agudas e tardias da DM

Complicações da Diabetes <i>Mellitus</i>	
Principais complicações agudas	Principais complicações tardias
<ul style="list-style-type: none">• Cetoacidose• Coma hiperosmolar• Hipoglicemia	<ul style="list-style-type: none">• Doenças cardiovasculares• Retinopatia• Nefropatia diabética• Neuropatia diabética• Úlceras do pé diabético• Disfunção sexual

As complicações agudas são sempre mais graves nos doentes diabéticos comparativamente à população não diabética (27).

A cetoacidose é umas das principais causas de morte nos pacientes diabéticos tipo I (17)(27). Os pacientes apresentam uma ou mais das seguintes características: hiperventilação, sinais de desidratação, respiração acidótica, hipotensão, taquicardia e hipotermia (17)(17).

A prevenção da cetoacidose é primordial na educação do paciente diabético e inclui o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas bem como a monitorização dos corpos cetônicos através da urina quando há hiperglicemia persistente ou alguma infeção (17)(27).

O estado hiperglicémio hiperosmolar é a segunda causa de morte nos doentes diabéticos. É caracterizado como um estado hiperglicémico

severo com ausência de cetose significativa, com hiperosmolaridade e desidratação secundária à deficiência de insulina e glicosúria que leva à perda excessiva de água. Os idosos são o grupo de doentes mais afetados particularmente quando estão acamados ou dependem de terceiros para os seus cuidados diários. As principais causas são as infeções e a baixa adesão à terapia. Os pacientes apresentam, além dos sintomas característicos, confusão mental, letargia e coma (17)(27).

A hipoglicémia caracteriza, à semelhança da hiperglicemia, situações em que os mecanismos de controlo homeostático de glicose falham. É o resultado do balanço inadequado entre o nível excessivo de insulina, que faz decrescer a quantidade de glicose no sangue, e as defesas fisiológicas de contra-regulação. A insuficiente secreção de glucagon em resposta a uma situação de baixa concentração de glicose no sangue, induzida pela hormona insulina, endógena ou exógena, promove situações de hipoglicemia prolongada e/ou severa (20).

A hipoglicémia pode resultar de um esforço físico intenso, da omissão de uma refeição, da sua rejeição através do vômito, mas por vezes acontece sem causa aparente. Também pode estar associada a estados de debilidade física causados por várias doenças como a malária, doença de Addison, infeções bacteriana e alguns tipos de cancro (33)(33). O risco de surgirem estados suaves ou agudos de hipoglicemia aumenta sobretudo com a intensidade da terapia baseada direta ou indiretamente na insulina. A hipoglicemia é, de facto, uma complicação crónica em doentes com DM tipo I, em virtude de estes requerem terapêutica baseada em insulina para sobreviver. Embora as situações de hipoglicémia sejam consideradas menos frequentes em pacientes com DM tipo II, episódios de hipoglicemia severa podem surgir, sobretudo quando surge a necessidade de recorrer a terapias baseadas em insulina, em consequência da degradação das células β com o agravamento da doença e a intensificação das terapias (33)(34)(35). Num estudo envolvendo pacientes com diabetes *mellitus* tipo I e II submetidos a terapêutica baseada na insulina, verificou-se que 82 e

45% dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo I e II, respetivamente, sofreram pelo menos um episódio hipoglicémico (35).

Quadro 8 – principais sinais e sintomas que surgem nos episódios de hipoglicemia (17)(27)

Sinais e sintomas da hipoglicemia
<ul style="list-style-type: none">• Tremores• Confusão• Agitação• Ansiedade• Sudorese• Tonturas• Taquicardia• Convulsões• Perda de consciência

Os riscos de hipoglicémia são naturalmente maiores em crianças e idosos por dificuldades no reconhecimento dos sintomas autonómicos associados, de os transmitir a outro, e/ou dificuldade em controlar tanto a intensidade da atividade física como os horários de alimentação. A hipoglicemia nas crianças jovens parece estar associada a uma diminuição da função cognitiva e pode ter efeitos nocivos para o cérebro em desenvolvimento (36).

Por outro lado, estudos mostram que cerca de metade dos episódios de hipoglicemia severa ocorrem durante o sono, situação particularmente perigosa na medida que os sintomas de alerta (quadro 8) podem não ser percebidos, como resultado de hipoglicémia, pelos doentes (37). Se o doente estiver consciente, esta situação é ultrapassada pela ingestão de açúcar ou de uma bebida açucarada (38).

Com o aumento da esperança de vida do doente diabético, surgem as complicações tardias ou crónicas (quadro 7) principalmente se não houver os cuidados específicos e recomendados (38).

Estas complicações são o resultado de um mau controlo metabólico e atingem as artérias e o sistema nervoso periférico, no entanto, o controlo da hiperglicemia pode reduzir de forma significativa a sua incidência (38).

As doenças cardiovasculares incluem aterosclerose, gangrena nos membros inferiores, arteriopatia coronárias, AVC e enfartes do miocárdio. Estas doenças são as mais frequentes nos doentes diabéticos e responsáveis por 86% das mortes dos diabéticos (17). A prevenção ou diminuição da incidência das doenças cardiovasculares nos diabéticos passa pelo controlo da pressão arterial, tratamento da dislipidemia e deixar de fumar (39).

A nível farmacológico, a aspirina tem sido indicada como terapia primária e secundária de modo a evitar problemas cardiovasculares nos diabéticos e não diabéticos (17).

A retinopatia diabética é uma causa importante de cegueira e pode ser dividida em simples ou proliferativa. A sua frequência parece variar em função da idade de início e da duração da doença (17)(27). Outras formas de doenças oculares do paciente diabético podem ser a catarata, o glaucoma e a ceratopatia (úlceras da córnea) (40). O exame aos olhos deverá ser realizado anualmente (17).

A nefropatia ocorre em em 20-40% dos diabéticos e pode progredir silenciosamente durante anos e evoluir com hiperfunção, isto é, aumentando a taxa de filtração glomerular, seguindo-se o aparecimento de microalbuminúria. Um controlo rigoroso é a macroalbuminúria, com declínio da função renal. Esta doença agrava-se com a presença de hipertensão arterial (17).

Pode-se confirmar que a microangiopatia dos rins eleva-se após 10 a 15 anos da doença sendo a principal causa de insuficiência renal naqueles que ingressam em programas de hemodiálise (40).

A neuropatia diabética ocorre na diabetes tipo I e tipo II e o quadro clínico mais comum é a polineuropatia periférica, cujos sintomas incluem a alteração da sensibilidade, parestesias, hiperestesias intensas e a dor. A neuropatia autônoma pode manifestar-se de diversas formas nomeadamente sob a forma de hipotensão ortostática, alterações gastrointestinais, retenção ou incontinência, problemas cardiovasculares e impotência sexual (17).

As úlceras do pé diabético resultam da combinação de duas situações: a perda da sensibilidade e a doença vascular com comprometimento da circulação (27). A infecção é uma complicação frequente, não sendo pouco comum a evolução para gangrena e amputação (17).

A disfunção sexual é um problema frequente podendo manifestar-se no homem como impotência sexual ou na mulher com déficit de lubrificação e incapacidade de atingir o orgasmo.

6.6 INFLAMAÇÃO E A DIABETES MELLITUS

A inflamação é mais evidente nos diabéticos, na presença de hiperglicemia e resistência à insulina.

Na DM tipo I e II, a hiperglicemia é frequentemente acompanhada por hiperlipidemia (39).

Há evidências crescentes que a obesidade tem grandes efeitos pro-inflamatórios que causam a ativação permanente do sistema imunitário inato e desempenham um papel importante nas alterações de tolerância à glicose.

Vários estudos têm demonstrado a produção elevada de produtos inflamatórios nestes doentes e a associação com outros fatores de risco. A inflamação subclínica tem sido considerada como um fator de risco de

doença cardiovascular. Foram encontrados níveis altos de proteína C reativa e fibrinogênio nos pacientes diabéticos.

A resposta inflamatória nos grandes vasos envolve a regulação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , interleucina-1 e interleucina-6, e adesão de moléculas vasculares como a molécula de adesão celular vascular 1 e seletina-E. Além disso, fenótipos de células inflamatórias imunes são caracterizados pelo aumento de monócitos/polimorfonucleares, a adesão dos leucócitos às células endoteliais, expressão de moléculas de adesão ao endotélio e leucócitos (41).

A obesidade constitui uma inflamação crônica. Um aumento do índice de massa corporal está relacionado com o aumento do tamanho e número de adipócitos. Estas células têm um metabolismo acelerado e produzem grandes quantidades de TNF- α e interleucina-6. O fator TNF- α é a principal citocina que induz resistência à insulina nos recetores. A interleucina-6 é importante na estimulação e produção do TNF- α . O aumento dos níveis de citocina também leva ao aumento da produção da proteína C reativa favorecendo a resistência à insulina.

A reação não enzimática da glicose com o aminoácido lisina e arginina das proteínas leva ao acumular extra e intra celular de produtos finais glicosados (AGE). Por sua vez, o AGE altera a função celular e a estrutura do tecido. A hiperglicemia pode afetar a transdução da sinalização celular, em particular, a ativação do diacilglicerol e a proteína cinase C que são moléculas sinalizadores responsáveis pela função da célula. O estado de hiperglicemia também aumenta o stress oxidativo pela ativação dependente da proteína cinase sobre a NADPH oxidase nos neutrófilos e outros fagócitos (17).

6.7 MECANISMOS DAS COMPLICAÇÕES DIABÉTICAS

As complicações a longo prazo da diabetes são principalmente associadas com a hiperglicemia prolongada. Vários estudos explicam os caminhos bioquímicos que levam às complicações vasculares (41). Os mecanismos que têm sido propostos são: o aumento do sorbitol/aldose redutase, stress oxidativo, aumento da formação de AGE, acumulação do diacilglicerol e ativação da proteína C (41)(42).

6.7.1 Stress oxidativo

Através da via do poliol, a glucose é oxidada em sorbitol e frutose através da aldose redutase e a sorbitol desidrogenase, respetivamente. A reação de oxidação utiliza a NADPH como cofactor e este pode ter um efeito deletério na hemóstase celular alterando o equilíbrio redox de modo a causar o aumento do stress oxidativo intracelular. O stress oxidativo é um desequilíbrio entre a produção de espécies de oxigénio reativas e a defesa antioxidante levando ao dano tecidual. O stress oxidativo desempenha um papel causal na patogénese da DM e nas suas complicações aumentando a resistência à insulina (41).

6.7.2 Produtos finais da glicação avançada (AGEs)

Em pessoas com hiperglicemia, as proteínas tornam-se glicosiladas para formar os produtos finais da glicação avançada.

A formação destes hidratos de carbono contendo proteínas é o maior elo de ligação entre as várias complicações da DM. Os produtos finais da glicação avançada formam o colagénio, o maior componente da matriz extracelular. Nas paredes dos vasos, a modificação dos produtos finais

da glicação avançada acumula o colagénio, levando ao espessamento da parede do vaso e estreitamento do lúmen (41)(29). Esta modificação do colagénio vascular pode imobilizar as lipoproteínas de baixa densidade e contribuir para a formação de placa de ateroma nos vasos sanguíneos. A formação dos produtos finais da glicação avançada ocorre nas artérias centrais e periféricas, contribuindo para as complicações macrovasculares da DM regulada pelas moléculas de adesão vascular. Esta também ocorre na membrana basal dos pequenos vasos alterando o transporte homeostático normal através da membrana.

O recetor para os produtos finais da glicação avançada, conhecido como RAGE, é encontrado na superfície das células musculares lisas, células endoteliais, neurónios, monócitos, e macrófagos. Deste modo, a hiperglicémia aumenta a expressão destes recetores e a interação dos produtos finais da glicação avançada com os recetores do endotélio e, conseqüentemente, verifica-se um aumento da permeabilidade vascular e a formação de trombos. Estas interações na superfície das células como os monócitos induzem o aumento do stress oxidativo celular e ativa a transcrição do fator nuclear (fator – kB), alterando o fenótipo dos monócitos/macrófagos e aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 e o TNF- α . Estas citocinas contribuem para os processos inflamatórios crónicos na formação de lesões por ateroma (17).

6.7.3 Ativação da proteína C

A proteína cinase C e o diacilglicerol são moléculas de sinalização intracelular essenciais. A ativação da proteína cinase C tem sido implicada na produção glomerular diminuída de óxido nítrico induzida pela diabetes experimental e na produção de óxido nítrico em células do músculo liso induzida pela hiperglicemia. A ativação da proteína cinase C também inibe a expressão estimulada pela insulina do RNAm nas células endoteliais. A ativação da proteína cinase C pela elevada glucose induz a expressão o fator de crescimento vascular endotelial nas células

musculares lisas e o aumento da permeabilidade das células endoteliais (41).

6.8 MANIFESTAÇÕES ORAIS NA DIABETES *MELLITUS*

As manifestações orais observadas no paciente com DM (descritas no quadro 9), embora não sejam específicas desta doença, têm uma maior incidência ou progressão nestes doentes (10)(43).

Quadro 9 – possíveis manifestações orais da DM

Manifestações orais nos pacientes diabéticos
<ul style="list-style-type: none">• Xerostomia• Síndrome da boca ardente• Glossodinia• Hálito cetônico• Infecções fúngicas• Ulcerações• Líquen plano• Alterações no sentido gustativo• Doença periodontal• Cárie dentária• Hipocalcificação do esmalte• Queilite• Língua fissurada• Dificuldade na retenção das próteses removíveis com trauma dos tecidos moles

Um fluxo salivar adequado é crucial para manter conforto e uma condição de saúde. Com a redução salivar pode-se esperar um impacto negativo nas cáries dentárias e em outras infeções, além da redução da capacidade tampão e da atividade antimicrobiana. A xerostomia é uma queixa frequente dos indivíduos diabéticos (10-30%) (44) e pode decorrer diretamente da DM ou de manifestações clínicas associadas à diabetes *mellitus* como, por exemplo, a hipertensão arterial ou medicação usada no tratamento da mesma (9)(45).

A xerostomia nos doentes diabéticos tipo I está relacionada com o controlo glicémico e nos doentes tipo II está associada ao uso de drogas xerostomizantes e à neuropatia autonómica (7).

A maior propensão dos diabéticos à cárie dentária pode refletir maiores concentrações de glicose na saliva, porém a maioria deles desenvolvem cáries devido a uma higiene oral precária (9). Darwazeh *et al.* mostraram que a concentração de glucose da saliva correlaciona-se com a concentração de glucose do sangue (45).

Pohjamo *et al.* mostraram que os pacientes diabéticos têm maior prevalência de cáries nas superfícies linguais, no entanto, assumiram que essas cáries podem ser devido a uma concentração mais alta de glicose no exsudado gengival (46).

Deste modo, há uma controvérsia sobre a associação entre diabetes e as cáries dentárias. Se, por um lado, poder-se-ia supor uma maior suscetibilidade à cárie nos doentes diabéticos, devido a uma maior concentração de glicose na saliva, diminuição do pH do meio, aumento da viscosidade e diminuição da saliva, hipocalcificação do esmalte e outras alterações salivares, outros fatores como a ingestão reduzida de sacarose poderiam contribuir para diminuir as cáries dentárias (2)(10).

Estes doentes têm maior propensão a infeções fúngicas (47) superficiais e sistémicas e ao aparecimento do líquen plano, principalmente na sua forma erosiva e também relatam sintomas característicos do síndrome de boca ardente (9).

A suscetibilidade para as infeções orais, é favorecida pela hiperglicemia, diminuição do fluxo salivar e alterações na composição da saliva devido a modificações em proteínas antimicrobianas como lactoferrina, lisozima e lactoperoxidase (10).

Por sua vez, o SBA é considerado uma afeção intra-oral dolorosa, onde geralmente não há sinais de doença e caracteriza-se pela sensação de dor e ardor na mucosa oral. Não se verificam alterações/anormalidades

clínicas ou laboratoriais (48). Outros sintomas podem surgir associados a este síndrome como a xerostomia, alterações do paladar, dor de cabeça, insônia, sede, dor na ATM, dor ou sensibilidade dos músculos da mastigação, do pescoço, dos ombros e dos supra-hioideos. Apesar da etiologia da SBA ainda ser desconhecida, fortes indícios na literatura sugerem que este síndrome tem uma origem neuropática (49).

Na diabetes *mellitus*, as neuropatias estão entre as complicações mais comuns, afetando 50% dos doentes logo a incidência deste síndrome nos diabéticos pode ser alta. Segundo Collin *et al.*, a neuropatia diabética constitui um fator de risco para a DTM uma vez a perda da sensibilidade pode induzir a alterações articulares. Por outro lado, pode limitar a manutenção de uma boa higiene oral o que levará a uma maior prevalência da cárie dentária e doença periodontal (50).

Atualmente é aceite que as neuropatias diabéticas e as alterações na microcirculação causam mudanças na cavidade oral. A doença periodontal é considerada uma complicação da DM e há evidências de que o controlo da infeção periodontal leva a um melhor controlo metabólico pela redução do TNF- α , o que diminui o valor de HbA1c (51).

A suscetibilidade e a progressão da doença periodontal, nestes doentes, estão associadas a um controlo metabólico deficiente, à presença de complicações, ao espessamento dos vasos sanguíneos, à redução da quimiotaxia dos neutrófilos, à glicosilação de proteínas estruturais (43) e redução na proliferação e crescimento celular e síntese de colagénio e glicosaminoglicanos (9)(47).

Alguns estudos referem uma associação bidirecional entre a diabetes e doença periodontal. A diabetes *mellitus* altera a resposta imunológica e metabólica do organismo, favorecendo e exacerbando a doença periodontal e esta contribui para um mau controlo dos níveis de glicemia (17).

Assim, a manutenção da saúde dos tecidos periodontais, contribui para um melhor controlo metabólico reduzindo as necessidades de insulina e os níveis de hemoglobina glicosilada (8).

6.9 CONSULTA DE MEDICINA DENTÁRIA E A DIABETES *MELLITUS*

A primeira consulta do paciente diabético no médico dentista deverá incluir algumas etapas, tal como acontece com todos os outros pacientes, antes do procedimento clínico. Essas etapas são: anamnese médica e dentária, exame clínico intra e extra oral, exames complementares e plano de tratamento.

Durante a anamnese é importante recolher o maior número de informações para garantir aos doentes um tratamento correto (30).

As queixas iniciais devem ser claramente definidas, sempre que possível (30). Grande parte dos pacientes com DM tipo II não sabe que tem a doença; portanto o médico dentista deverá estar atento aos sintomas referidos pelo doente e em caso de suspeita deverá reencaminhar para o médico assistente (8).

Nos pacientes com diagnóstico prévio, o médico dentista deverá informar-se sobre o tipo de diabetes, a duração, tratamento aplicado, horário da última refeição, controlo metabólico (valores de glicémia e HbA1c), complicações, sintomas de hipoglicémia, história de internamento, cetoacidose, infeções. Além destas informações, é necessário registar todas as doenças anteriores ou atuais, tratamentos, medicação e alergias que o paciente tenha e não estão relacionadas diretamente com a diabetes *mellitus*.

Sempre que necessário, o médico dentista deverá consultar o médico assistente (8).

Posteriormente, é efetuado o exame objetivo. Na prática, a melhor sequência do exame consiste em começar pela avaliação cuidadosa do doente na sua globalidade e aspeto geral. Pode depois seguir-se o exame das mãos, membros superiores, pescoço, cabeça, toráx, abdómen e membros inferiores, com uma reavaliação posterior se o sistema nervoso e o aparelho locomotor necessitarem um exame aprofundado (30).

A boca e a cavidade oral devem ser examinadas de modo sistemático, começando nos lábios, dentes e gengivas, palato mole e duro. Em seguida, examina-se a mucosa oral, a língua, a faringe e as glândulas salivares. A pesquisa de adenopatias também deve ser efetuada (30).

No exame supragengival, avalia-se o grau de hemorragia gengival, o índice de placa bacteriana e presença de fatores de retenção como as cáries, próteses não adaptadas, excesso ou falta de material para a restauração, raízes, apinhamentos, hiperplasias gengivais e a presença de aparelhos ortodônticos. A avaliação das áreas subgengivais é feita a partir da sondagem. Durante a sondagem também é possível detetar os sinais de inflamação como o sangramento ou supuração, níveis de inserção periodontal, recessão gengival. É igualmente importante a investigação de lesões de furca, grau de mobilidade dentária, a presença de hálito cetónico, infeções orais e hipossalivação (14).

Os pacientes com nefropatia diabética ou hipertensão arterial deverão medir a sua pressão arterial antes de qualquer procedimento clínico dentário.

Após um exame objetivo completo, é fundamental a realização de alguns exames complementares de diagnóstico. Em primeiro lugar caso a anamnese e o exame objetivo nos sugerir que o paciente possa ter diabetes *mellitus*, é importante que o diagnóstico seja confirmado e, portanto o doente deverá ser reencaminhado para um endocrinologista ou um médico internista.

Caso o doente já tenha o diagnóstico previsto da DM é importante garantir que os seus valores de glicémia estão a ser controlados e, portanto, há um controlo metabólico eficiente para evitar episódios de hiperglicemia ou hipoglicémia ao longo do tratamento dentário. Todos os doentes descompensados ou com complicações resultantes da DM não podem ser submetidos a tratamentos e o médico dentista apenas deverá dar instruções sobre os cuidados de saúde oral.

Podemos realizar também a ortopantomografia para uma visualização geral da cavidade oral e/ou radiografias periapicais que permitem uma avaliação mais pormenorizada dos tecidos dentários, periodonto e determinadas lesões (8).

O quadro 10 mostra o tratamento das principais complicações orais na diabetes *mellitus* (8).

Quadro 10 – tratamento das principais complicações orais na DM

Patologia oral	Tratamento
Xerostomia e hipossalivação	<ul style="list-style-type: none"> • Colutórios; • Saliva artificial; • Estimuladores de saliva como pastilhas; • Controlo da glicemia; • Reduzir doses de antidepressivos ou trocar por outros semelhantes mas com menor efeito xerostomizante
Síndrome da boca ardente	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento da xerostomia e hipossalivação; • Controlo glicémico; • Nos casos mais severos, baixas doses de benzodiazepínicos ou antidepressivos;
Infeção recorrente pelo vírus Herpes simplex	<ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir (uso tópico);
Infeção por <i>Candida Albicans</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Nistatina; • Miconazol (tratamento da glossite ou estomatite); • Cetaconazol (tratamento da

	<p>candidíase pseudomembranosa, queilite angular);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clotrimazol (tratamento da queilite angular);
Doença periodontal	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento não cirúrgico (curetagem, alisamento radicular, controlo da placa bacteriana, colutórios de clorhexidina); • Uso de antibióticos;
Líquen plano erosivo	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoide tópico durante, no máximo, duas semanas.

De um modo geral, as principais considerações que o médico e o paciente devem ter em conta são as seguintes (10)(43):

- Antes da consulta no médico dentista, o paciente deverá manter a dieta recomendada pelo médico que o acompanha na DM;
- O consultório dentário deverá ter um esfigmomanómetro e um glicosímetro disponível para a medição da pressão arterial e glicose, respetivamente;
- Caso seja necessário um jejum prolongado, as doses de hipoglicemiantes orais têm que ser ajustadas;
- A ansiedade dentária causa sintomas que devem ser controlados, pois levam à libertação de adrenalina e conseqüentemente aumenta a glicémia;
- Em pacientes diabéticos controlados podemos usar anestésicos locais com adrenalina ou noradrenalina;
- Após qualquer procedimento dentário, é importante que o doente faça, diariamente, a monitorização da glicémia sanguínea;
- A dor pode ser controlada com analgésicos simples ou AINES;
- A inflamação pode ser controlada com AINES e com clorhexidina. É importante evitar corticoides pois aumenta o risco de hiperglicemia.

- A terapêutica antimicrobiana em pacientes diabéticos controlados é igual à dos pacientes não diabéticos. Esta apenas deverá ser realizada em caso de infecções sistêmicas;
- Os pacientes diabéticos bem controlados devem visitar o médico dentista, pelo menos, duas vezes por ano.

Em suma os médicos dentistas devem ter consciência da importância da realização de um bom diagnóstico em doentes diabéticos bem como das várias condições orais que podem estar associadas a esta doença sistêmica (52).

6.10 TRATAMENTO DA DIABETES *MELLITUS*

O tratamento da diabetes, quer no tipo I como no tipo II, não tem como objetivo apenas o bem estar e a integração familiar e social do diabético, mas também a prevenção de complicações agudas e tardias (31).

O tratamento da diabetes *mellitus*, depende da fase da doença e dos objetivos delineados (descritos no quadro 11), podendo incluir terapêutica farmacológica (insulina e/ou antidiabéticos orais), terapêutica nutricional, exercício físico, monitorização da glicemia e educação para o autocuidado, por esse motivo a equipa que acompanha o diabético deve ser multidisciplinar. Todo o plano terapêutico deve ser individualizado e concebido em “negociação” entre o diabético, a família e a equipa de saúde (31).

Quadro 11 – principais objetivos do tratamento da DM

	Objetivos da terapia para a DM
1	Atingir um controlo glicémico dentro dos valores normais
2	Reduzir os riscos de complicações micro e macrovasculares
3	Eliminar os sintomas de hiperglicemia
4	Minimizar as complicações associadas às terapias como a hipoglicémia
5	Permitir ao paciente manter uma qualidade de vida estável

Aquando da definição de uma terapia é fundamental ter conhecimento do estado clínico geral do paciente, incluindo outras possíveis terapêuticas a que possa estar sujeito, uma vez que estes fatores podem afetar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco antidiabético escolhido (53). Outros fatores pessoais, como a idade, atividade física, hábitos pessoais, princípios alimentares, situação familiar e social são determinantes na definição dos riscos hiperglicémicos e/ou hipoglicémicos envolvidos (54). Por outro lado, fatores como aumento de peso, resistência à aplicação de injeções, restrições no estilo de vida, estigma social, comodismo e medos (dos efeitos adversos), são apenas exemplos do que pode causar alguma relutância na aplicação do plano terapêutico pelo paciente (4). Neste contexto, vários estudos mostram que a inclusão no plano terapêutico de uma componente educativa e de apoio psicológico contribui para uma maior eficácia. É igualmente importante consciencializar o paciente para a importância de uma monitorização frequente do nível de glicose, tanto para o controlo da DM como para a prevenção de situações de hipoglicémia. Finalmente, o exercício físico regular e

estruturado complementado com uma dieta equilibrada tem, de modo geral, efeitos benéficos nos tratamentos antidiabéticos sem aumentar o risco de hipoglicemia (4)(55).

O tratamento da DM tipo I tem como único fármaco a insulina. A primeira aplicação terapêutica com insulina ocorreu em 1922 e, ao longo dos anos, tornou-se evidente que a hipoglicemia é o maior problema associado a terapias insulínicas. Esse risco acrescido de hipoglicemia está associado a algumas propriedades farmacocinéticas da própria insulina (37).

O termo “análogo de insulina” descreve um grupo de derivados da insulina, obtidos por modificações bioquímicas com o intuito de alterar as suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmica, mantendo, no entanto, a afinidade aos receptores celulares. Um dos principais objetivos do desenvolvimento dos análogos insulínicos é obter um maior controle glicêmico à custa de menores riscos, nomeadamente de hipoglicemia. Por outras palavras, com as modificações estruturais introduzidas pretende-se desenvolver análogos insulínicos que mimetizem o mais possível os níveis e modo de atuação da insulina endógena nas condições fisiológicas normais (56)(57).

O quadro 12 apresenta os principais tipos de análogos insulínicos que têm sido mais frequentemente usados nos últimos anos, conjuntamente com os parâmetros farmacocinéticos que os caracterizam (57).

Quadro 12 – tipo de insulinas usadas no tratamento da DM tipo I

Tipo	Nome	Parâmetros farmacocinéticos		
		t_0 /min	$t_{m\acute{a}x.}$ /min	$t_{a\grave{c}\tilde{a}o}$ /h
Insulina de curta ação	Regular	30-60	120-240	6-9
Insulina de ação rápida	Asparte Lispro Glulisina	10-15	30-90	3-4
Insulina de longa ação	Glargina Detemir	60-120	Sem pico	24 20
Insulina de ação intermédia	NPH*	60-120	180-480	12-15

Legenda: t_0 =tempo que decorre entre a administração e o início da ação; $t_{m\acute{a}x.}$ =instante após a administração em que ocorre o máximo da ação; $t_{a\grave{c}\tilde{a}o}$ =intervalo de tempo em que ocorre a ação; *insulina protamínica neutra de Hagedorn

Para o tratamento da DM tipo II dispomos de várias monoterapias ou terapia combinada dependendo do estado clínico do paciente diabético.

Os antidiabéticos orais são usados no tratamento sendo classificados em função das ações fisiológicas que desencadeiam no organismo (58).

Quadro 13 – antidiabéticos orais e insulinas usadas no tratamento da DM tipo II

Classe	Composto(s)	Mecanismo celular	Ações fisiológicas primárias	Vantagens	Desvantagens
Biguaninas	Metformina	Ativa a AMP-cinase	Menor produção hepática; Sensibilizada de periférica à ação da insulina;	Ampla experiência; Sem ganho ponderal; Sem hipoglicemia;	Efeitos secundários gastrointestinais; Risco de acidose lática; Défice de vitamina B12; É contra-indicado em acidose, hipoxia, desidratação, falência do órgão
Sulfonilureias	2ª geração Gliburida Glipizida Gliclazida b Glimeripida	Encerram os canais de Hatp nas membranas plasmáticas das células beta	Maior secreção de insulina	Ampla experiência Menor risco cardiovascular	Hipoglicemia Ganho ponderal Durabilidade do efeito reduzida

Meglitinidas	Nateglinida	Encerra os canais de Katp nas membranas plasmáticas das células beta	Maior secreção de insulina	Menor picos pós-grandiais da glicose Flexibilidade da dosagem	Hipoglicemia ganho ponderal Necessidade de regime posológico frequente
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	Ativa o fator de transcrição nuclear PPAR-γ	Maior sensibilização à insulina	Sem hipoglicemia Durabilidade Maior C-HDL Menor triglicerídeos Reduz esteatose hepática	Ganho ponderal Edema/insuficiência cardíaca Fraturas ósseas
Inibidores das alfa-glucosidases intestinais	Acarbose	Inibe as alfa-glicosidases intestinais	Retarda a digestão/absorção intestinal dos hidratos de carbono	Sem hipoglicemia Menor picos pós-prandiais da glicose Não-sistêmico	De eficácia geralmente modesta sobre a HbA1c Efeitos secundários gastrointestinais Esquema de administração frequente
Inibidores da DPP-4	Sitagliptina	Inibem a atividade da	Maior secreção	Sem	De eficácia geralmente

	<p>na</p> <p>Vildagliptina</p> <p>Saxagliptina</p> <p>Linagliptina</p>	<p>DPP-4, aumentando as concentrações pós-prandiais das incretinas ativas (GLP-1, GIP)</p>	<p>da insulina</p> <p>Menor secreção de glucagon</p>	<p>hipoglicemia</p> <p>Bem tolerado</p>	<p>modesta sobre a HbA1c</p> <p>Urticaria/angioedema (raros)</p>
<p>Agonistas dos recetores da GLP-1^a</p>	<p>Exenatido</p> <p>De libertação prolongada</p> <p>Liraglutido</p>	<p>Ativam os recetores da GLP-1</p>	<p>Maior secreção da insulina</p> <p>Menor secreção de glucagon atrasa o esvaziamento gástrico</p> <p>Maior saciedade</p>	<p>Sem hipoglicemia</p> <p>Redução do peso</p>	<p>Efeitos secundários gastrointestinais</p> <p>Hiperplasia das células C tiroideias/carcinoma medular da tiroide em animais</p> <p>Injetável</p> <p>Requer formação</p>
<p>Insulinas</p>	<p>Humana:</p> <p>Regular</p> <p>Isofânica ou NPH</p> <p>Análogos:</p>	<p>Ativam os recetores de insulina</p>	<p>Maior utilização de glicose</p> <p>Menor produção hepática da glicose</p>	<p>Universalmente eficaz</p> <p>Eficácia teoricamente ilimitada</p> <p>Menor risco</p>	<p>Hipoglicemia</p> <p>Ganho ponderal</p> <p>Injetável</p> <p>Requer formação</p>

	Lispro			cardiovascular	
	Aspártica				
	Glusilina				
	Glargina				
	Detemir				
	Pré- misturad a				

A atividade física é também importante no tratamento da DM porque tem vários benefícios como a redução do peso, diminuição dos riscos cardiovasculares e melhora a capacidade de trabalho físico dos pacientes. Para além disso, o exercício físico melhora a concentração de glicémia em jejum e pós-prandial e aumenta a sensibilidade à insulina.

Estas alterações são possíveis devido ao aumento da sensibilidade da insulina aos transportadores da glicose nos músculos, aumento da sensibilidade da insulina aos tecidos e a redução dos ácidos gordos livres.

Antes de iniciar qualquer atividade física regular o diabético deverá ser submetido a uma avaliação clínica rigorosa para avaliar possíveis complicações e indicar-lhe o tipo de exercício físico mais adequado para a sua situação.

Um programa de prevenção da diabetes envolveu mais do que 3.200 indivíduos com alterações dos níveis de glucose em jejum/intolerância à glucose e obesos que foram distribuídos por 3 grupos: tratados com placebo, metformina e com dieta e mudanças no estilo de vida durante 3 anos. As mudanças no estilo de vida incluem a dieta e o exercício tendo o objetivo de praticar 150 min de exercício por semana e perder

7% do peso corporal. Comparativamente ao grupo placebo, os indivíduos tratados com metformina tiveram uma redução de 31% na incidência de DM tipo II enquanto que os indivíduos com mudanças no estilo de vida tiveram uma redução de 58%. Além de uma menor incidência da DM tipo II, verificou-se uma redução de 30% dos níveis da proteína C reativa (17).

A dieta também desempenha um papel fundamental no controle da diabetes *mellitus*, visto que, a maioria dos indivíduos com diabetes, principalmente tipo II, apresentam pré-obesidade ou obesidade (50)(59).

A escolha de uma dieta adequada associada à atividade física regular são consideradas terapias de primeira escolha para o tratamento da DM, por favorecer a redução da gordura abdominal, melhorar a sensibilidade à insulina, diminuir as concentrações plasmáticas de glicose e triglicerídeos, aumentar os valores de colesterol HDL e, conseqüentemente diminuir os riscos para o desenvolvimento de complicações associadas à diabetes *mellitus* (40).

Os doentes devem ser encorajados a ingerir alimentos saudáveis que sejam consistentes com as recomendações dietéticas prevalentes na população em geral e com as preferências e cultura do indivíduo. Deve-se recomendar a preferência de alimentos com elevado teor em fibras (nomeadamente vegetais, fruta, cereais integrais e legumes), de produtos lácteos com baixo teor de gordura e peixe fresco. Os alimentos altamente energéticos, incluindo os alimentos ricos em gorduras saturadas, as sobremesas e *merendas* doces deverão ser ingeridos com menor frequência e em quantidades menores (59).

Hu *et al.* examinaram, simultaneamente, o padrão dietético e os fatores do estilo de vida relacionados ao risco para o desenvolvimento da DM tipo II, de 84.941 mulheres por um período de 16 anos, e mostraram que a mudança do estilo de vida (redução do peso, prática de exercício físico regular, alimentação adequada, ausência de tabagismo e consumo

moderado de bebidas alcoólicas) pode reduzir a progressão da diabetes *mellitus* tanto em pessoas de baixo como de alto risco (60).

7 ANATOMIA DO PERIODONTO

O periodonto fisiológico confere suporte necessário para manter o dente em função (11). É constituído pelo ligamento periodontal, gengiva, osso alveolar, e pelo cemento radicular (14).

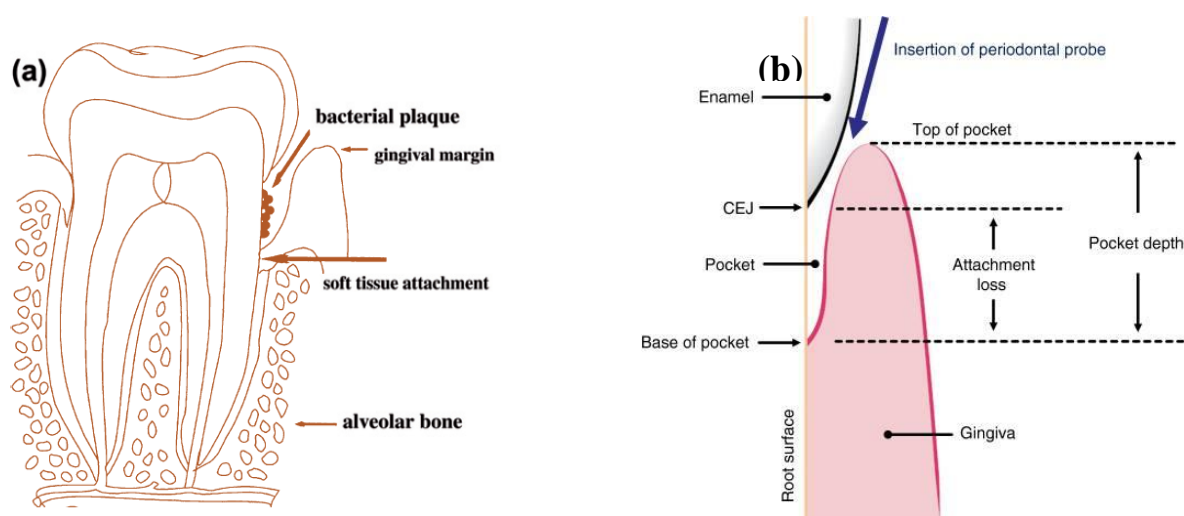


Figura 1 – a) anatomia do dente (61) **b)**

Diagrama da bolsa periodontal num paciente com periodontite. A bolsa é o espaço entre a superfície da gengiva e raiz. Na gengiva saudável, a base da bolsa é coincidente com a junção amelocimentária e não há nenhuma perda de inserção. Na periodontite, a base da bolsa migra apicalmente criando assim uma bolsa. A base da bolsa é, por conseguinte, do sentido apical para o JAC e a perda de inserção pode ser medida (em mm, utilizando uma sonda periodontal) desde o JAC à base da bolsa (52).

Cada um destes componentes difere na localização, arquitetura, composição bioquímica e química. No entanto todos estes componentes funcionam em conjunto formando uma unidade única. Desta forma, qualquer alteração num dos componentes pode ter consequências significativas na manutenção, reparação ou regeneração dos restantes componentes (11).

Assim, de forma a ser estabelecida uma situação de padrão normal, devem ser do conhecimento do médico dentista, a anatomia e fisiologia periodontal, para que seja possível o reconhecimento de uma situação de doença. O quadro 14 mostra os componentes do periodonto e as suas principais características (14).

Quadro 14 – componentes do periodonto e as suas características anatômicas, microscópicas e clínicas

Componentes	Características
Gengiva	<p data-bbox="505 752 1356 846">É a parte da mucosa oral que recobre os maxilares e rodeia os dentes até à junção amelo-cimentária.</p> <p data-bbox="505 909 1356 1003">Anatomicamente, está dividida em: gengiva marginal, gengiva interdentária e gengiva aderida.</p> <p data-bbox="505 1043 1356 1496">O sulco gengival é o espaço que está à volta dos dentes e permite a entrada da sonda periodontal. A profundidade do sulco é um importante parâmetro de diagnóstico da DP sendo o normal <3mm. Acima deste valor passamos a designar o sulco por bolsa periodontal. Contém o fluido crevicular o qual tem por função eliminar os resíduos do sulco. É constituído por proteínas plasmáticas que melhoram a adesão e tem propriedades antimicrobianas e atividades de anticorpos.</p> <p data-bbox="505 1559 1356 1751">Microscopicamente a gengiva é composta por epitélio que se pode definir em 3 pontos distintos sob o ponto de vista morfológico e funcional: epitélio oral ou externo, epitélio sulcular e epitélio juncional.</p>

	<p>Clinicamente, apresenta uma cor rosa conferida pelo suprimento sanguíneo, espessura e grau de queratinização do epitélio, e a presença de células contendo pigmentos. O contorno é plano na gengiva interdentária e festonada na gengiva marginal. A consistência é firme e resiliente e apresenta uma textura “casca de laranja”.</p>
Ligamento periodontal	<p>O LP é formado por tecido conjuntivo frouxo, que circunda as raízes dos dentes e une o cemento radicular e o osso alveolar e é fortemente vascularizado com sensivelmente 0,25mm de espessura. É constituído em cerca de 60% por fibras de colagénio (fibras crestos-alveolares, fibras obliquas, fibras apicais, fibras horizontais, fibras transeptais) em cerca de 5% por células e em 35% por matriz intercelular, vasos sanguíneos e linfáticos e nervos.</p>
	<p>O LP desempenha 4 funções: física, formadora, sensorial e nutritiva.</p>
Cimento radicular	<p>É um tecido calcificado e especializado que reveste a dentina radicular. Caracteriza-se pela ausência de vascularização sanguínea ou linfática. A sua nutrição é assegurada através da difusão de substâncias provenientes dos vasos do LP. É um tecido que não sofre remodelação nem reabsorção fisiológica e deposita-se continuamente ao longo da vida.</p>
	<p>A função do cimento é inserir as fibras do LP na raiz e permitir a reparação de danos na superfície dentária devido à sua deposição contínua. O cimento é muito permeável e, na DP avançada, quando fica exposto na cavidade oral há invasão das bactérias e podem-se formar cáries.</p>

Ossos alveolares	É uma apófise do processo alveolar da maxila e mandíbula. É um tecido que se encontra em constante processo de reabsorção e remodelação, onde se inserem as fibras colagêneas do LP.
	Radiograficamente podem ser distinguidos 2 tipos de osso: osso cortical, que recobre o alvéolo e o osso esponjoso que se localiza entre os alvéolos.

7.1 DOENÇA PERIODONTAL

7.1.1 Conceito e formas de apresentação

A doença periodontal (DP) é uma infecção crônica (62), produzida por bactérias gram-, presentes nas superfícies dentárias e no sulco gengival ou bolsa periodontal (14), com níveis de prevalência elevados, sendo a segunda maior causa de patologia dentária na população humana de todo o mundo (63).

A expressão DP é usada para designar, genericamente, um conjunto de manifestações patológicas que afetam o periodonto ou estruturas de suporte funcional dos dentes (14).

As manifestações clínicas da DP são dependentes das propriedades agressoras dos microrganismos da placa e da capacidade do hospedeiro em resistir à agressão (63).

Esta doença evolui continuamente com períodos de exacerbação e de remissão, resultando de uma resposta inflamatória e imune do hospedeiro à presença de bactérias e os seus produtos (63).

Inicia-se, normalmente, na forma de gengivite que é caracterizada pela inflamação dos tecidos moles (Fig.2), mas o epitélio de união mantém-se unido ao dente, não havendo perda de inserção (63)(64)(61).

É uma situação reversível, caso sejam removidos os fatores etiológicos (63).

Embora o mais importante mecanismo de defesa resida na resposta inflamatória que se manifesta inicialmente como gengivite, variações na eficácia protetora do processo inflamatório e o potencial patogênico das bactérias podem ser a causa principal das diferenças encontradas na suscetibilidade à DP. O processo desencadeado pode culminar com a instalação de uma periodontite (64)(63).

A periodontite, forma mais grave da DP, afeta as estruturas mais profundas (64) e verifica-se uma destruição do LP e migração apical do epitélio de união. Existe uma acumulação de placa bacteriana, ao nível dos tecidos mais profundos (Fig.2b), causando uma perda de inserção por destruição do tecido conjuntivo e por reabsorção do osso alveolar (63).

Macroscopicamente, a gengiva apresenta-se eritematosa com sinais de inflamação (Fig.2b). No entanto, esta característica pode não estar presente, como acontece nos pacientes fumadores nos quais a vasoconstrição provocada pelo tabaco simula a ausência de inflamação (63).

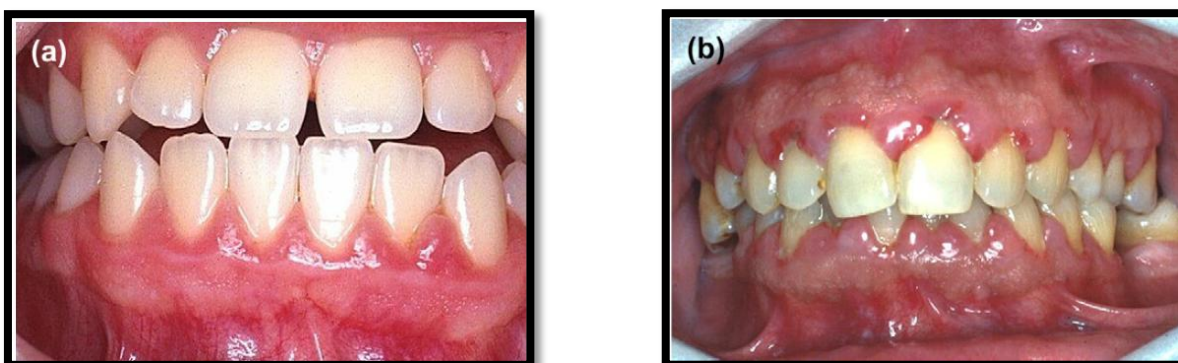


Figura 2: (a) **Gengivite** (eritema e edema); (b) **Periodontite** (cálculos subgengivais, eritema e edema)(61)

7.1.2 Classificação da doença periodontal

É importante que uma classificação para doenças semelhantes seja feita sob uma mesma estrutura que permita a elaboração de condutas terapêuticas com um carácter universal e, para além disso, uma linguagem padrão.

O termo “doença periodontal” é usado num sentido amplo para abranger todas as condições patológicas que acometem as estruturas do periodonto de proteção e/ou sustentação. A etiologia e a patogénese das doenças periodontais têm sido objeto de muitos estudos na última década. Com isso, os conceitos vêm sofrendo grandes alterações devido aos novos conhecimentos e técnicas científicas. Assim, a classificação das doenças precisa ser constantemente redefinida para acompanhar os avanços e as novas descobertas na área (65).

Em 1999, a *American Academy of Periodontology* organizou um workshop Internacional, presidido por Gary Armitage (66), com o propósito de estabelecer um consenso sobre as condições e as doenças periodontais. As modificações mais notáveis estão na terminologia de várias categorias da doença que reflete uma melhor compreensão das apresentações das doenças e as suas diferenças (14).

Quadro 15 – Classificação resumida das doenças gengivais (65)(11)

Doenças gengivais	
Induzidas por placa	Não induzidas por placa
<ul style="list-style-type: none">• Doenças gengivais associadas apenas à placa• Doenças gengivais modificadas por fatores sistémicos• Doenças gengivais modificadas por medicamentos• Doenças gengivais modificadas por desnutrição	<ul style="list-style-type: none">• Doenças gengivais de origem bacteriana• Doenças gengivais de origem viral• Doenças gengivais de origem fúngica• Lesões gengivais de origem genética• Manifestações de condições sistémicas

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Outras não especificadas |
|--|--|

Doenças periodontais
<ul style="list-style-type: none">• Periodontite crónica• Periodontite agressiva• Periodontite como manifestação de doenças sistémicas• Doenças periodontais necrosantes• Abscessos periodontais• Periodontite associada a lesões endodônticas• Condições e deformidades congénitas
<p>NOTA: as periodontites crónicas e agressivas podem ainda ser classificadas quanto á sua extensão e severidade. Quanto à extensão podem ser localizadas, se os sítios afetados forem inferiores a 30%, ou generalizadas se o total de sítios afetados for igual ou superior a 30%. A severidade classifica-se de acordo com a perda de inserção clínica expressa em milímetros, podendo ser leve (1 a 2mm), moderada (3 a 4mm), e severa (≥ 5mm) (14)(65).</p>

7.2 EPIDEMIOLOGIA DA DP

A DP é das doenças crónicas mais comuns, normalmente tem início na idade adulta, podendo levar anos a manifestar os sintomas clínicos característicos (14).

Apresenta uma alta prevalência e pode afetar até 90% da população mundial. Além dos microorganismos patogênicos presentes no biofilme, fatores genéticos e ambientais contribuem para a causa da doença.

A DP parece ser um importante problema mundial de saúde pública que afeta a maior parte da população adulta após os 35-40 anos; a doença começa como uma gengivite na idade jovem, a qual, não tratada, avança para uma periodontite destrutiva progressiva e mais de 90% da variação da severidade da doença periodontal pode ser explicada pela idade e higiene oral (14).

Na Europa, os dados epidemiológicos indicam que existe a necessidade de valorizar a DP como um problema de saúde pública (67).

Em Portugal, quando consideradas em conjunto todas as formas da sua apresentação clínica, a DP é uma das doenças orais mais prevalentes. Todavia, enquanto a gengivite é relativamente comum em todas as idades, a periodontite afeta principalmente os idosos e ainda os adultos e crianças, quando estes se apresentam expostos a certos fatores durante um determinado período de tempo (14).

7.3 ETIOPATOLOGIA DA DOENÇA PERIODONTAL

A etiologia da DP é multifatorial, sendo que a placa dentária desempenha uma função essencial na etiopatogênese desta infecção (14).

A placa é um biofilme associado ao hospedeiro. Os biofilmes formam-se em quase todas as superfícies emersas num ambiente aquoso natural e não apenas nas superfícies dentárias. O biofilme é, então, uma comunidade de microorganismos organizados e cooperantes (11).

A placa dentária pode ser visualizada nos dentes após 1 ou 2 dias sem medidas de higiene oral. A placa é branca, acinzentada ou amarela e tem um aspeto globular. A remoção mecânica é frequentemente feita

pela passagem dos alimentos ou língua, eficiente nos 2/3 coronais do dente. Assim sendo, a deposição de placa ocorre sobretudo a nível gengival, no sulco e espaços interproximais (11).

Na ausência de medidas de higiene oral a placa bacteriana continua a formar-se até que seja alcançado o equilíbrio entre a remoção e a formação. A formação da placa, a nível microscópico, representa uma sucessão ecológica altamente ordenada e previsível. O processo de formação pode ser dividido em 3 fases: formação da película que cobre a superfície dentária, colonização inicial por bactérias e colonização secundária e maturação da placa.

Existem muitos depósitos na estrutura dentária os quais podem ser subgengivais e/ou supragengivais (11).

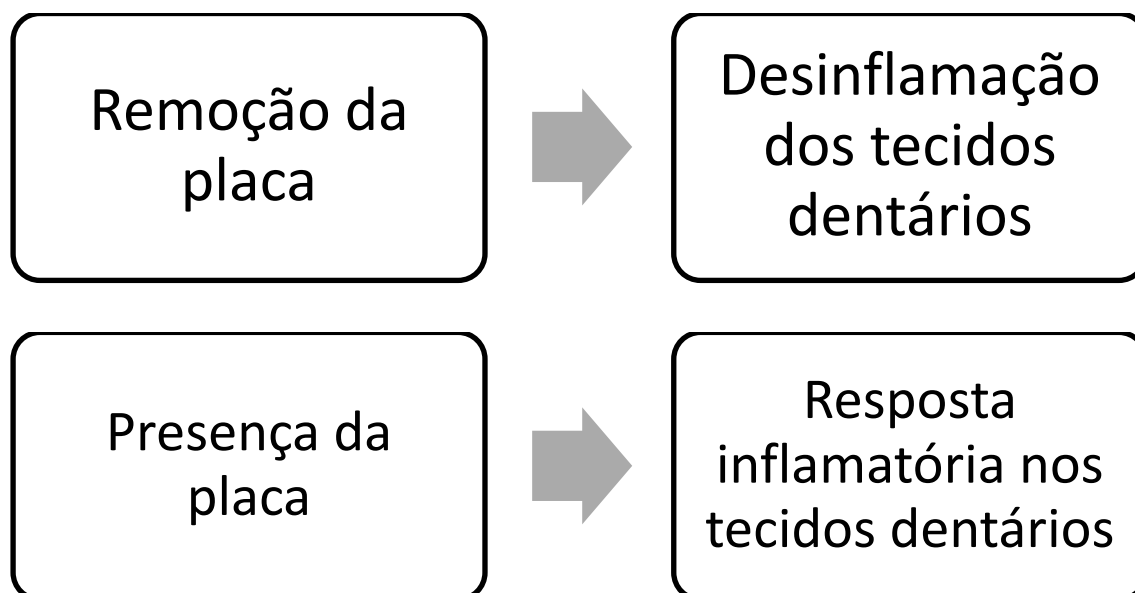
- A placa supragengival deteta-se clinicamente quando alcança uma curta espessura. Pequenas quantidades não são tao visíveis menos que sejam reveladas por pigmentos ou soluções reveladoras. À medida que a placa se acumula e desenvolve, chega a ser uma massa globular visível. Se não for removida e não estiver em equilíbrio, cresce e fica madura causando gengivite o que permite a formação de um micro ambiente que leva à formação de placa subgengival. Por sua vez, a placa supragengival estimula o crescimento e a capacidade patogénica da placa subgengival.
- A placa subgengival tem uma espessura muito reduzida, não tem características adesivas e a sua revelação é feita pela remoção da mesma do sulco gengival ou da bolsa periodontal ou através do deslocamento dos tecidos moles e a sua nutrição é conseguida a partir de células do hospedeiro e do fluido gengival crevicular.

O quadro 16 apresenta, resumidamente, as principais características e diferenças na composição da placa supragengival e infragengival.

Quadro 16 – comparação entre a placa supragengival e infragengival

	Placa supragengival	Placa infragenfival
Matriz	50%	Escassa ou ausente
Flora	Essencialmente gram positiva, cocos e pequenos bacilos	Essencialmente gram negativa, bacilos e espiroquetas
Bactérias móveis	Escassas/firmemente aderidas à matriz	Comuns / menos aderentes
Aerobioso/anaerobiose	Aerobiose, exceto quando espessa	Áreas de anaerobiose estrita
Metabolismo	Predominantemente glicolítico	Predominante proteolítico
Diversidade de espécies	Inicialmente pequena mas aumenta com o tempo	Grande
Fonte de energia	Fermentação dos hidratos de carbono	Formas proteolíticas
Tolerância do hospedeiro	Pode provocar cáries e gengivite	Pode provocar gengivite e periodontite

Deste modo, a remoção mecânica regular dos depósitos bacterianos nas superfícies dentárias é o primeiro meio para prevenir a doença, uma vez que, possibilita a permanência e desenvolvimento de organismos mais virulentos (11).



A DP é, então, induzida por alterações qualitativas da microflora presente na cavidade oral, alterações essas que podem modificar o equilíbrio entre os microorganismos e o hospedeiro, permitindo o estabelecimento de uma resposta inflamatória. É, portanto, uma infecção oportunista (68).

A resposta imune de cada indivíduo tem um papel importante no início e progressão desta doença e pode ser influenciada por fatores de risco, biológicos e comportamentais (63). Várias evidências do envolvimento da imunopatologia têm sido descritas na DP (69).

A componente genética não causa a doença porém pode contribuir para um início mais precoce e com maior gravidade da DP nos pacientes (40).

Em presença de bactérias específicas como a *A.ctinomycetemcomitans*, *P.gingivalis* e *B. forsythus* (14), o hospedeiro inicia uma resposta de defesa que condiciona o fato de ocorrerem ou não lesões a nível celular

e tecidual. Esta resposta pode ser inespecífica (inata), se se tratar do primeiro contato com os microorganismos, ou específica (adaptativa), quando já ocorreu contacto prévio entre o hospedeiro e os agentes bacterianos (63). Ocorre a vasculite dos pequenos vasos sanguíneos e as bactérias e os seus produtos, especialmente lipopolisacarídeos (LPS), atravessam o epitélio juncional da bolsa periodontal para terem acesso ao tecido conjuntivo e aos vasos sanguíneos (40)(63).

Estas bactérias, quando presentes na flora subgengival, despoletam uma cascata de respostas do hospedeiro, sobretudo uma mobilização dos leucócitos polimorfonucleares (PMN) e a sua migração para as áreas de infecção periodontal. Estas células têm a capacidade de neutralizar as bactérias e os seus produtos e a doença periodontal mantém-se no estado inicial, gengivite, e não evolui para periodontite (68).

Quando este mecanismo de defesa não atua, a presença de bactérias e as suas toxinas estimulam os neutrófilos, fibroblastos, células epiteliais e monócitos. Os neutrófilos libertam as metaloproteinases (MPM), que levam à destruição do colagénio e, conseqüentemente aumentam o dano tecidual (69). As restantes células promovem a libertação de citocinas (69), entre as quais a interleucina-1, interleucina-6 e o fator de necrose tumoral (TNF- α), que conduzem à reabsorção óssea através da estimulação dos osteoclastos (63). As citocinas estimulam a produção de prostaglandina, particularmente a PGE₂ (61) e outros moduladores importantes na inflamação crónica como o interferão- γ (IFN- γ) e a interleucina-2. Estes desempenham um papel significativo no controlo da produção de anticorpos que podem ser detetados no soro e no fluido crevicular gengival e são segregados em resposta a antigénios endógenos ou exógenos (69).

A progressão da DP depende da ocorrência simultânea de vários fatores (descritos no quadro 17). O hospedeiro deve ser suscetível tanto a nível sistémico como local. O meio local deve conter espécies bacterianas que acentuam a infecção ou que pelo menos não inibam a sua atividade

patogénica. O meio também deve sempre contribuir para a expressão dos fatores de virulência ou estimular os microorganismos a produzi-los. Os agentes bacterianos devem atingir números suficientes para iniciar ou causar a progressão da infecção (14).



Figura 3 – fatores responsáveis pela progressão da DP

As bactérias causadoras da DP podem ser classificadas em endógenas ou exógenas. As endógenas são as que normalmente habitam na cavidade oral e só em determinadas condições é que produzem a doença (baixa imunidade e aumento do seu número). As exógenas normalmente não estão presentes na cavidade oral (70).

7.4 FATORES QUE INFLUÊNCIAM A EVOLUÇÃO DA DP

Como foi referido anteriormente, as manifestações clínicas da doença periodontal resultam de uma inter-relação complexa entre os agentes etiológicos, ou seja, as bactérias específicas encontradas na placa e os tecidos do hospedeiro. O curso da doença está, portanto, influenciado

por fatores locais e sistêmicos (descritos no quadro 17) por modificação do processo inerente na interação bactéria-hospedeiro (11)(71).

Quadro 17 – fatores locais, sistêmicos e outros que influenciam a DP

Fatores que influenciam a Doença Periodontal		
Fatores locais	Fatores sistêmicos	Outros
<ul style="list-style-type: none"> • Cálculos • Dentisteria defeituosa • Impactação alimentar • Tratamentos ortodônticos • Traumatismo oclusal 	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonais • Nutricionais • Genéticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Idade • Raça • Estatuto socio-económico • HO precária • Stress • Álcool • Tabagismo

7.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E RADIOLÓGICAS DA DP E DIAGNÓSTICO

As duas formas de apresentação da DP são a gengivite e a periodontite.

Para o diagnóstico da DP é importante fazer-se um bom exame periodontal.

Para esse exame é necessário avaliar vários parâmetros tais como: avaliação da profundidade do sulco/bolsa, avaliação do nível de inserção, avaliação do envolvimento de furca, avaliação da mobilidade dentária e análise radiográfica.

Contudo, além do exame dos tecidos periodontais, deve-se avaliar as condições de higiene oral do paciente e os fatores de retenção da placa. A presença e/ou ausência de placa nas superfícies dentárias bem como

os fatores de retenção da placa devem ser registrados numa folha apropriada para o mesmo.

Deste modo, estas duas formas de apresentação têm manifestações clínicas características que se encontram descritas no quadro 18 (14).

Quadro 18 – características clínicas, histológicas e radiológicas da gengivite e periodontite

Doença periodontal	
Características clínicas, histológicas e radiológicas	
Gengivite	Periodontite
Características clínicas	
<ul style="list-style-type: none"> • Sangramento à sondagem no sulco • Aumento do fluido crevicular • Eritema • Mudanças de cor marginais, difusas ou em forma de manchas, pigmentação metálica ou endógenas • Hiperplasia • Presença de massas calcificadas na gengiva • Superfície lisa e brilhante ou firme e nodular • Fissuras de stillman e festoes de McCall 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema e exsudado • Sangramento à sondagem no sulco gengival/bolsa periodontal • Aumento da profundidade clínica da bolsa • Retração tecidual • Mobilidade dentária • Migração e apinhamento dentário • Perda de inserção • Aumento do fluido crevicular • Envolvimento de furca • Halitose
Características radiográficas	
<ul style="list-style-type: none"> • Não há perda óssea 	<ul style="list-style-type: none"> • Perda óssea leve, moderada ou avançada

	<ul style="list-style-type: none"> • Perda óssea horizontal e/ou perda óssea vertical • Aplanamento das cristas ósseas
Características histológicas	
<ul style="list-style-type: none"> • Infiltração de neutrófilos no tecido conjuntivo subjacente ao epitélio de união • Aumento de colagénio destruído • Em casos mais avançados, há uma predominância de plasmócitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de um infiltrado de células inflamatórias no tecido conjuntivo gengival adjacente ao biofilme • Perda de colagénio • Em casos mais avançados, há uma perda significativa do tecido conjuntivo de inserção da superfície da raiz e a migração apical do epitélio dentogengival ao longo da raiz

7.6 TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL

Após o exame clínico e diagnóstico elaboramos o plano de tratamento com o conhecimento do paciente.

O tratamento da DP tem como principal objetivo a eliminação ou diminuir a quantidade de bactérias patogénicas presentes na cavidade oral. Requer considerações de aspetos sistémicos, incluindo a possibilidade de interação entre a doença periodontal e outras doenças, auxiliares sistémicos no tratamento local e precauções especiais no cuidado de pacientes necessitados de tratamento por condições sistémicas.

Todos estes aspetos devem estar incluídos no plano de tratamento, o qual consiste numa sequência racional de procedimentos dentários, que incluem procedimentos periodontais necessários para criar uma dentição com bom funcionamento no meio periodontal saudável (11)(14).

Quadro 19 – fases do tratamento da doença periodontal

FASES DO TRATAMENTO PERIODONTAL			
Tratamento inicial (associada à causa)		Tratamento corretivo (caso o paciente tenha colaborado)	Tratamento de suporte (fase de manutenção)
Objetivos		Objetivos	
1. Motivação e IHO 2. Tratamento periodontal: <i>scaling</i> e RAR 3. Tratamento de cáries 4. Tratamento endodônticos 5. Exodontias 6. Ferulizações 7. Próteses provisórias Esta fase pode incluir o uso de antibióticos locais ou sistémicos; os mais usados são as tetraciclina, o metronidazol e a associação amoxiciclina/ácido	Reavaliação (feita alguns meses após o tratamento)	1. Exodontias 2. Reconstrução protética temporária 3. Cirurgia periodontal 4. Terapia restauradora definitiva Nesta fase, vamos restaurar a função e estética perdida. A colaboração do paciente é muito importante no sentido da manutenção de uma boa higiene oral e controlo da placa bacteriana. (T)	1. <i>Scaling</i> e RAR 2. Antibioterapia 3. Antissépticos Após o tratamento é necessário adotar procedimentos com o intuito de conservar a saúde e os tecidos periodontais. É importante uma avaliação rigorosa dos fatores de risco de cada doente para estabelecer uma série de procedimentos tendo em vista a preservação dos resultados obtidos e evitar a recidiva da doença. (T)

clavulânico (T)			
-----------------	--	--	--

7.7 DIABETES MELLITUS VS DOENÇA PERIODONTAL

7.7.1 Qual a relação?

A diabetes *mellitus* e a doença periodontal são duas doenças crônicas relativamente comuns. Ambas as condições podem produzir inabilidade e os especialistas têm assumido que estas doenças estão ligadas biologicamente. A presumida ligação entre a diabetes e a periodontite é considerada um suporte para o aumento suscetível de pessoas com diabetes e muitos tipos de infecções (72).

A diabetes *mellitus*, como foi referido anteriormente, é uma doença sistêmica, cujas complicações, são as principais causas de morbidade em todo o mundo.

A presença de hiperglicemia é um dos principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento de complicações diabéticas microvasculares e macrovasculares. Estas complicações têm por base a presença de alterações celulares, formação de produtos de glicosilação avançada (AGEs), stress oxidativo, alterações do mecanismo lipoproteico, presença de um estado de hipoxia, entre outros (17).

A doença periodontal (DP) pode ser uma consequência das complicações microvasculares da DM (15) sendo uma doença inflamatória que se manifesta primariamente por uma infecção oral através de bactérias anaeróbias gram- e que leva conseqüentemente a uma inflamação

gingival, destruição dos tecidos periodontais, perda de osso alveolar e em casos mais severos à esfoliação dentária (73).

O desenvolvimento da doença periodontal é dependente de inúmeros fatores, tais como fatores microbiológicos, fatores de risco genético e fatores de risco adquiridos (74).

A sua prevalência nos doentes diabéticos é de 1,39% na DM tipo I e na DM tipo II os doentes apresentam uma probabilidade 2,8 vezes maior de desenvolver a doença, em comparação com pacientes saudáveis (75).

A partir dos anos setenta, uma associação entre a diabetes *mellitus* e a doença periodontal tem sido amplamente investigada e, atualmente começa a existir um maior número de evidências científicas que sustentam a hipótese de que, entre as duas doenças, há uma relação bidirecional (13).

Em 1993, a DP foi descrita como a 6^a complicação da diabetes (76), porém só apenas em 2003 é que a ADA referiu que a hipertensão, as anomalias no metabolismo lipoproteico e a doença periodontal estão presentes, com bastante frequência, nos doentes diabéticos (52)(75)(77).

Em diversos estudos foi descrita uma relação unidirecional entre as duas doenças, considerando-se que a hiperglicemia e hiperlipidemia da diabetes resultam em alterações metabólicas que podem potenciar o efeito patogénico dos fatores bacterianos indutores de periodontite inflamatória. Deste modo, formulou-se a hipótese de uma relação causal direta em que as manifestações da DM atuam como fatores modificadores da expressão da doença periodontal. Esta relação causal direta e unidirecional tem sido aceite por muitos autores com base na evidência científica de que se verifica nos diabéticos um risco acrescido para desenvolver periodontite, sendo esta, considerada, conseqüentemente, como mais uma das complicações da DM. Paralelamente, diversas investigações concluíram que a DP influencia negativamente o controlo glicémico (Fig.?) (13)(78).

Qualquer diferença entre a saúde periodontal dos pacientes com DM tipo I e DM tipo II pode estar relacionada com diferenças no controle glicêmico, idade, duração da doença, cuidados de HO, suscetibilidade à doença periodontal e hábitos como o tabaco. A perda de inserção periodontal tem sido encontrada com maior frequência nos diabéticos descompensados, tanto na DM tipo I como na DM tipo II, do que nos pacientes bem controlados (14).

Os leucócitos polimorfonucleares (PMN) são muito importantes na manutenção da saúde gengival e periodontal, sendo o primeiro mecanismo de defesa do hospedeiro perante a um processo inflamatório. Entretanto, pacientes diabéticos, apresentam uma função prejudicada dos PMN.

A condição da diabetes, promove uma diminuição da resistência do hospedeiro, perante infecções, através de uma ação reduzida dos PMN, como quimiotaxia, fagocitose e atividade bactericida intracelular. O aumento na prevalência e severidade da doença periodontal nos pacientes diabéticos pode ser explicado pela redução das funções quimiotáticas e fagocíticas dos PMN, e pela depressão da resposta humoral, o que faz com que pacientes diabéticos apresentem uma redução na habilidade de combater infecções, incluindo infecção periodontal (74).

Podemos concluir que a base da relação existente entre a periodontite e a DM é a presença de um estado de inflamação crônica e exacerbada. A premissa que está subjacente a esta relação é a presença de citocinas pró-inflamatórias, bactérias e seus produtos na doença periodontal, que são libertados localmente na gengiva e entram na circulação sistêmica influenciando tecidos e órgãos à distância. Ao mesmo tempo, as citocinas pró-inflamatórias sistêmicas envolvidas na DM infiltram-se nos tecidos periodontais e agravam a condição periodontal, resultando numa relação bi-direccional (Fig.?). Em termos de suscetibilidade genética, verificou-se que ambas as doenças apresentam uma forte componente hereditária, no entanto nenhuma das duas está associada

com uma única mutação genética, sendo consideradas doenças poligênicas. Existe uma associação comum entre a suscetibilidade genética e o genótipo HLA.

Esta associação é devida à proximidade genética existente entre as duas doenças e os diferentes alelos na região HLA-D do gene responsável. A região HLA-D é a responsável por uma resposta exacerbada de libertação de TNF- α e IL-1 pelos monócitos, em pacientes DM tipo 1 (75).

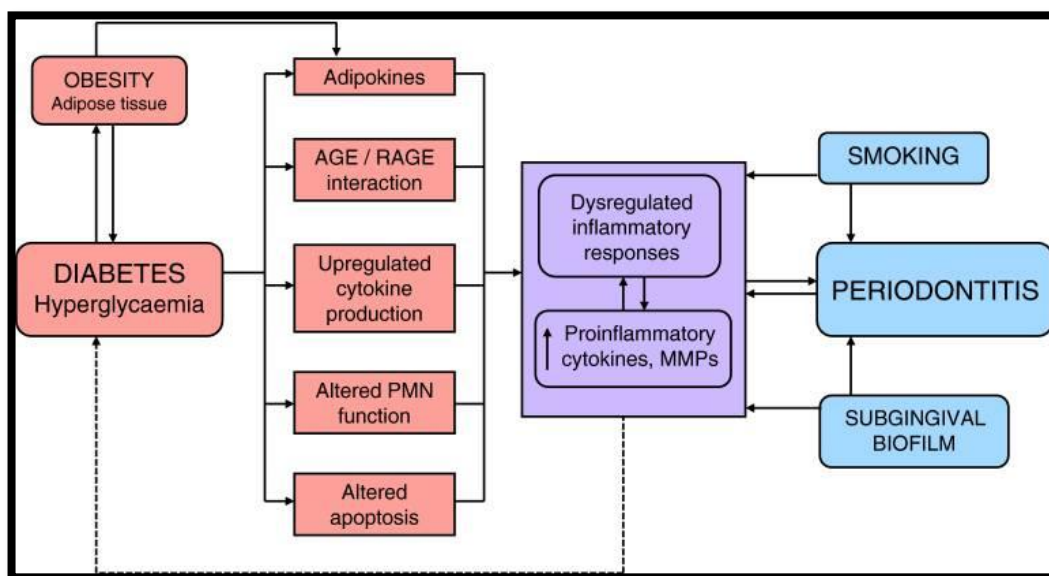


Figura 4 - representação esquemática da relação bidirecional da Diabetes Mellitus e a Doença Periodontal. A resposta inflamatória exacerbada e desregulada estão no cerne da proposta de interação nos dois sentidos entre a diabetes e a doença periodontal e os resultados do estado de hiperglicemia têm vários efeitos pró-inflamatórios que causam impacto em vários sistemas do corpo, incluindo os tecidos periodontais. Adipocinas produzidos pelo tecido adiposo incluem mediadores pró-inflamatórios, tais como TNF- α , IL-6 e leptina. Os resultados do estado de hiperglicemia na deposição de AGEs nos tecidos periodontais (assim como em outras partes do corpo) e de ligação do recetor para AGE (RAGE) resultam na libertação de citocinas localmente e em respostas inflamatórias alteradas. A função dos neutrófilos é também alterada no diabético, resultando na apoptose tardia (levando a um aumento da destruição de tecido periodontal). A produção local de citocinas nos tecidos periodontais podem, por sua vez, afetar o controle glicêmico através da

exposição sistêmica e um impacto na sinalização da insulina. Todos estes fatores combinam-se para contribuir para as respostas inflamatórias desregulados que se desenvolvem nos tecidos periodontais, em resposta às bactérias do biofilme subgengival, e que são ainda mais exacerbadas pelo tabaco (79).

7.8 A DIABETES MELLITUS COMO FATOR DE RISCO DA DOENÇA PERIODONTAL

Há fortes evidências científicas (80)(1)(81)(82)(83)(84)(85)(86)(87) de que a diabetes é um fator de risco para a gengivite e para a periodontite e que o nível de controlo glicémico (88)(89) é determinante nesta inter-relação (Fig.4). Embora alguns estudos não tenham encontrado uma associação significativa entre a diabetes e a inflamação gengival, em muitos outros, a prevalência e a severidade da gengivite foram maior nos doentes diabéticos quando comparados a doentes não diabéticos (90)(91)(92) com um biofilme dentário semelhante havendo evidências que a presença da diabetes pode aumentar até três vezes o risco à DP (14).

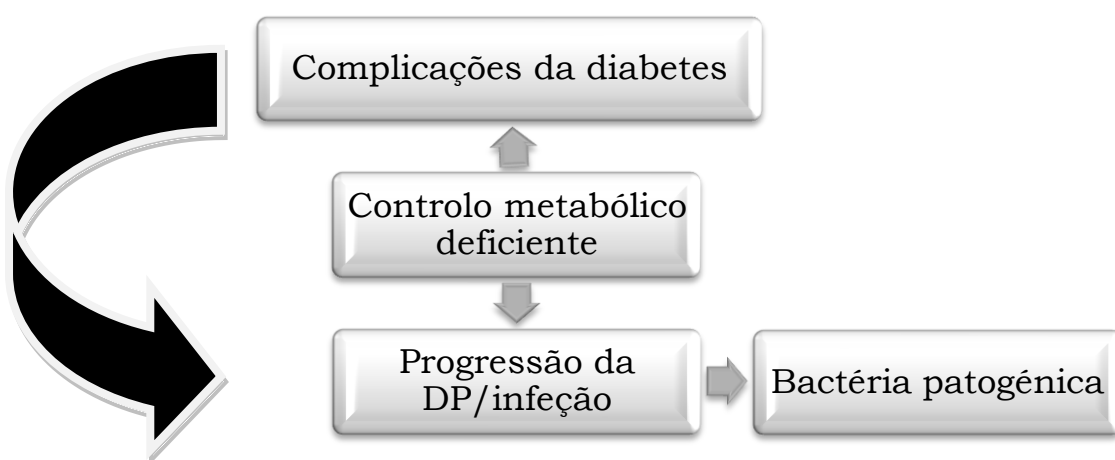


Figura 5: controlo da diabetes *mellitus* e progressão da DP

Atualmente, o tabaco e a diabetes são os fatores de risco com maiores evidências de causalidade com a periodontite cônica e, portanto, devem ser abordados com estratégias preventivas (93).

Nelson *et al.* (1990) após análise epidemiológica em índios Pima observaram que o diabetes é um fator de risco para a doença periodontal, após análise da presença de diabetes e doença periodontal na população, perda de inserção e tolerância à glicose (90).

Segundo Mealey (1999), os pacientes diabéticos descompensados têm um maior risco de desenvolver periodontite quando comparados a diabéticos bem controlados e não diabéticos (94). Em 1996, Novaes Junior *et al.* já tinham avaliado a DP e o nível de controlo diabético em pacientes diabéticos tipo II. Os autores verificaram diferenças significativas na profundidade de sondagem e o nível de inserção periodontal entre o grupo de pacientes diabéticos descompensados e o grupo de pacientes não diabéticos sugerindo, assim, que o nível de controlo metabólico da diabetes contribui para a evolução e a severidade da DP (95).

Numa meta-análise realizada por Khader, verificou-se que os pacientes diabéticos apresentam uma maior prevalência, maior progressão e severidade da doença periodontal comparativamente aos não diabéticos. Mesmo os indivíduos com um bom controlo da glicemia continuam a evidenciar uma situação de DP, o que sugere que nalguns pacientes a diabetes induz alterações metabólicas que vão causar uma diminuição na resposta do hospedeiro à destruição tecidual e que estas alterações não são apenas reversíveis com o controlo glicémico, estando também associadas à suscetibilidade individual e à presença de dislipidemia presente essencialmente em pacientes com DM tipo II (96).

Na DM a condição de hiperglicemia é na maioria das vezes acompanhada por uma condição de dislipidemia. A dislipidemia é caracterizada por grandes elevações de LDL, triglicéridos e ácidos

gordos polinsaturados ômega-6, devido a uma desregulação do metabolismo dos lípidos por deficiência de insulina (39).

Na periodontite, a exposição crônica de microorganismos gram- e as suas endotoxinas tem o potencial não só de invadir o tecido conjuntivo e o endotélio vascular associado ao periodonto mas também podem ser encontrados na circulação sistêmica, associados a placas de ateroma e neste sentido suscitar uma resposta imunitária sistêmica e não apenas local. Estas alterações sistêmicas levam a alterações no mecanismo dos lípidos e consequente dislipidemia (75).

Estudos com pacientes DM com doença periodontal mostraram uma grande inflamação gengival associada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias e TG, independentemente do controle metabólico. Apesar da resolução do estado de hiperglicemia resultar uma melhoria no metabolismo dos lípidos e consequente resolução da dislipidemia na DM tipo 1, a dislipidemia normalmente persiste na DM tipo 2 apesar do controle glicêmico (97).

O controle glicêmico da diabetes pode influenciar no resultado do tratamento da doença periodontal. Westfelt *et al.* (1996) e Christgau *et al.* (1998) realizaram um estudo longitudinal, no qual 20 pacientes diabéticos moderadamente controlados e 20 não diabéticos foram submetidos a alguns tratamentos como o RAR, cirurgias e retalho de Widman modificado e terapia de suporte. Após 5 anos, os dois grupos de pacientes demonstraram condições periodontais similares. Embora os doentes diabéticos possam apresentar uma melhoria nos parâmetros clínicos periodontais imediatamente após o tratamento da DP, aqueles que apresentam um mau controle glicêmico apresentam recidivas (98)(99).

O aumento da concentração da glicose na saliva nos diabéticos também pode ser um fator importante para o desenvolvimento da DP, já que esse aumento resulta em substrato bacteriano adicional e formação de placa (10).

A base bioquímica, por meio da qual a diabetes está associada à maior severidade da DP é decorrente do crescente acúmulo de produtos finais de glicosilação (AGEs) no plasma e tecidos. Os AGEs formam-se através da glicosilação e oxidação de proteínas e lipídios e têm uma capacidade de se ligar aos receptores das membranas das células RAGE (receptor de produtos finais glicosilados), os quais estão presentes em células endoteliais, monócitos/macrófagos, células do sistema nervoso e também células musculares (100)(79). Os eventos mediados pelos AGEs são de grande importância na patogênese das complicações da diabetes uma vez que estão envolvidos em alterações teciduais dentro do periodonto, e pacientes com pobre controle glicêmico e elevados níveis de AGEs podem ser mais suscetíveis a um aumento da destruição tecidual (74).

A interação AGE-RAGE em células endoteliais provoca um aumento da permeabilidade vascular e favorece a formação de trombos. Nos monócitos/macrófagos, esta interação aumenta o stress oxidativo celular, o que resulta em maior produção e secreção de citocinas inflamatórias, tais como TNF- α e interleucina-1- β , interleucina-6, proteína C reativa e fibrinogênio, associadas à diferenciação e atividade dos osteoclastos e também à produção de metaloproteases da matriz, atuando, portanto, efetivamente na DM (86). Os diabéticos apresentam níveis mais elevados de TNF- α , interleucina-1- β e PGE2 secretados por macrófagos no fluido sulcular gengival quando comparados com os doentes não diabéticos com o mesmo nível de DP (86)(101).

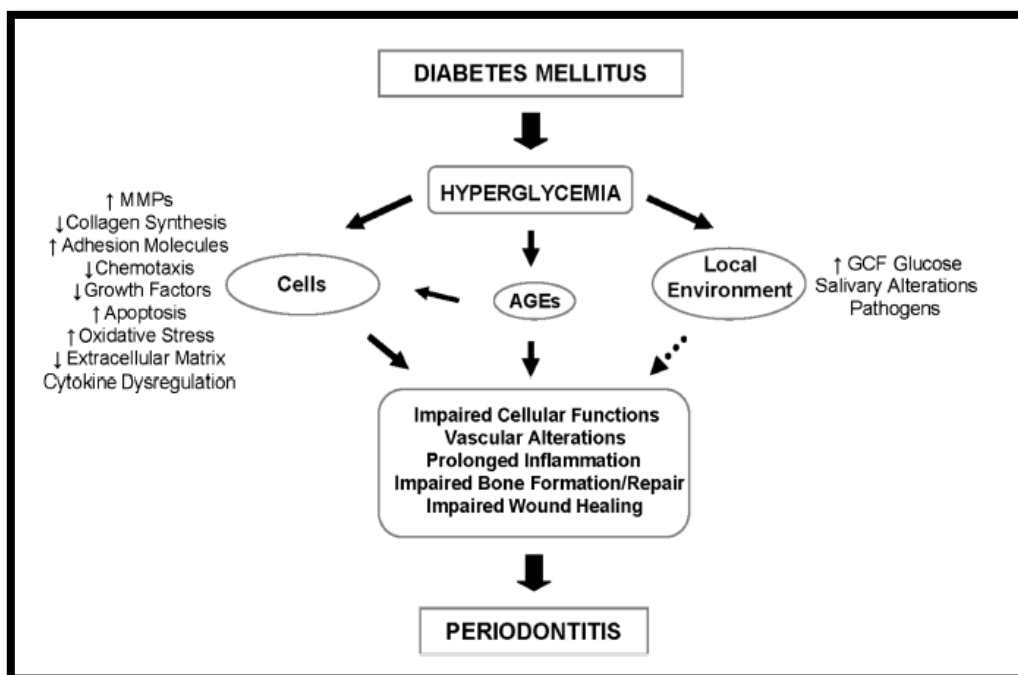


Figura 6 - mecanismo que explica o aumento da suscetibilidade à periodontite em pacientes com diabetes. A diabetes é caracterizada por hiperglicemia que indiretamente afeta as células, através da produção de AGEs e diretamente através da simulação de diferentes caminhos intracelulares, resultando em várias alterações celulares. A hiperglicemia também tem o potencial de alterar o ambiente periodontal, o que pode contribuir para a patogênese da periodontite na diabetes (100)

7.9 FATORES INFLAMATÓRIOS NA DIABETES E A SUA INFLUÊNCIA NA DOENÇA PERIODONTAL

7.9.1 Fatores associados à resposta imunológica do hospedeiro

7.9.1.1 Monócitos e macrófagos

A hiperglicemia crônica resulta em glicosilação não enzimática de numerosas proteínas, levando ao acúmulo de produtos finais de

glicação avançada (AGE), com importante atuação nas complicações da DM (14).

A interação dos AEGs com os seus recetores (RAGE) na superfície dos monócitos contribui para uma alteração do seu fenótipo, resultando num aumento da sua regulação e consequente alteração da resposta genética para uma maior libertação de mediadores inflamatórios, nomeadamente, citocinas pró-inflamatórias. Dado que os macrófagos são células fagocitárias derivadas dos monócitos, também estes apresentam alterações no seu fenótipo responsáveis por mudanças no mecanismo de sinalização celular. Devido a este facto em pacientes diabéticos com doença periodontal verifica-se uma diminuição de alguns fatores de crescimento, nomeadamente o fator de crescimento TGF- α 1 responsável pela ativação da metaloproteína gelatinase A.

Esta desempenha um papel muito importante na diminuição da inflamação, através da inativação e quebra do gradiente químico estabelecido pelos monócitos, agindo como um sinal natural de stop para a destruição tecidular, permitindo a cicatrização dos tecidos. A sua diminuição nos tecidos locais favorece a perpetuação da doença periodontal em pacientes diabéticos (75).

7.9.2 Leucócitos polimorfonucleares (PMN) e Elastase (MMP-8)

Os PMN são responsáveis pela resposta inata do organismo face a uma infeção. Na doença periodontal os PMN estão presentes no sulco periodontal como primeira linha de defesa, sendo os principais responsáveis pela interrupção ou redução do processo de destruição tecidular. Apesar dos seus níveis elevados, verifica-se que alguns pacientes diabéticos apresentam uma depressão no seu funcionamento, adesão e quimiotaxia. Esta resposta deprimida pode se dever a um estado de hiperglicemia. Porém a mesma foi também encontrada em

irmãos de pacientes diabéticos, sugerindo uma origem genética. Um estudo efetuado por McMullen verificou que nestes pacientes, a presença de um grande número de bactérias gram-, é responsável pela depressão do funcionamento, adesão e sinalização dos PMN (75).

A elastase (MMP-8) é uma enzima libertada pelos PMN como resultado de interações bacterianas. É um dos marcadores inflamatórios não imunológicos, que mais tem sido encontrado no fluido crevicular em pacientes com doença periodontal apresentando concentrações mais elevadas em pacientes diabéticos em comparação com os não diabéticos (14). Tem como função a degradação de proteínas (elastina,colagénio) constituintes do tecido conjuntivo. Um aumento da sua atividade leva a um aumento da destruição tecidual nas zonas infetadas e, conseqüentemente a um aumento da progressão da doença periodontal (75).

7.9.3 Citocinas

IL-1 β , IL-6, TNF α - São citocinas pró-inflamatórias secretadas por diversos tipos de células, que agem como mensageiras na transmissão de sinais. Estas são responsáveis pela iniciação e a manutenção da resposta imune.

Em pacientes diabéticos com doença periodontal a presença de polimorfismos genéticos nos genes que as codificam é responsável pela exacerbação da resposta inflamatória (102). Encontram-se elevadas na DM tipo 1, em resposta ao processo auto-imune, resultando na sinalização de outras citocinas pró-inflamatórias e conseqüente maior destruição das células β do pâncreas (16). Na DM tipo 2 devido à sua elevada produção pelo tecido adiposo, verifica-se uma diminuição da sensibilidade dos recetores da insulina.

Embora os mecanismos de resistência à insulina via IL-6 sejam pouco conhecidos, pensa-se que, tal como o TNF α , esta altere a sinalização intracelular, inibindo a atividade do recetor da insulina e reduzindo a síntese do seu transportador. Na doença periodontal a IL-6 encontra-se elevada no fluido crevicular (16) sendo responsável pela estimulação e formação de osteoclastos, aumento da reabsorção óssea e dos danos vasculares e conseqüentemente aterosclerose.

A IL-1 β apresenta uma concentração de 91% na doença periodontal moderada e avançada, sendo esta uma das principais citocinas responsáveis pela destruição do periodonto. O TNF α é a principal citocina que inicia a cascata pró-inflamatória, em que elevados níveis de libertação induzem a expressão de vários genes que estão envolvidos em alterações no processo de reparação vascular, reabsorção óssea e interferências no recetor da insulina tirosina-cinase, diminuindo a sua sensibilidade à insulina (102). Em pacientes diabéticos bem como na presença de doença periodontal, os seus níveis estão aumentados independentemente do controlo metabólico ou do grau de severidade periodontal. Esta resposta exacerbada caracterizada por uma elevada concentração de TNF α é responsável pelo aumento da suscetibilidade destes indivíduos à presença de infeções bacterianas, principalmente na presença de lipopolissacaridos (LPS) não se observando a mesma em pacientes saudáveis (75).

7.9.4 Proteína C-reactiva (PCR)

É o principal mediador de fase aguda, sendo um marcador inflamatório sistémico quando a inflamação ainda é subclínica. Níveis aumentados desta proteína estão associados a alterações da função proteica e da expressão genética de diversas células, resultando na sua disfunção. A presença de hiperglicemia induz a sua ativação e por isso esta encontra-se aumentada em pacientes diabéticos. Tal como os

neutrófilos destes pacientes, também estas proteínas são responsáveis por grandes liberações de radicais livres de oxigênio, contribuindo para um maior stress oxidativo e perpetuação do estado inflamatório.

A presença de complicações vasculares causadas pela proteína C-reativa, associadas à ativação do DAG (diacilglicerol), causa uma disfunção endotelial e conseqüentemente danos ao nível da microvascularização (17)(75).

7.9.5 Imunoglobulinas (Ig)

Na DM alguns estudos verificaram concentrações elevadas de IgM, IgG e IgA, sendo que a IgA é aquela que apresenta valores mais elevados (48). A IgA1 é uma sub-classe da IgA que se encontra glicosilada e cujos níveis estão elevados em pacientes diabéticos.

Ao nível da homeostasia da cavidade oral a IgA é um dos componentes imunológicos mais importantes. É responsável por inibir a adesão das bactérias à superfície da mucosa e neutralizar as enzimas libertadas pelos microorganismos. A subclasse IgA1 corresponde a 50% da IgA total da secreção salivar. Os pacientes diabéticos apresentaram um desequilíbrio na produção ou secreção de imunoglobulinas, causado pela diabetes, o que pode levar a uma alteração das defesas da mucosa contra infeções específicas como é o caso de infeções por *A. actinomycetemcomitans* e conseqüentemente levar a um aumento da suscetibilidade nestes pacientes para a doença periodontal (75).

7.9.6 Metaloproteínas de matriz extra celular (MMP)

As MMPs são proteases responsáveis pela ativação ou inativação de diversas vias de sinalização, através de um processo de degradação ou renovação celular. O seu processo proteolítico regula muitos mecanismos normais e necessários ao desenvolvimento, sendo que a sua inadequada ativação é responsável pela presença de diversas patologias. A grande expressão da MMP9 na DM está relacionada a uma disfunção endotelial e apoptose celular e conseqüentemente a um atraso na cicatrização das úlceras e ocorrência de bolsas periodontais cada vez mais profundas em pacientes diabéticos com doença periodontal. A MMP9 é um fator permissivo para mais tarde existir degradação da insulina, aumento dos níveis de glicose e formação de AEGs que estimulam a resposta inflamatória que por sua vez regula o mecanismo das metaloproteínas (75).

7.9.7 Peroxidase

O sistema de peroxidase salivar é um dos mais importantes sistemas de defesa não imunológicos da saliva. Este é constituído pela peroxidase salivar libertada pela glândula parótida e pela mieloperoxidase (MPO) libertada pelos leucócitos. A mieloperoxidase é a enzima mais abundante com um grande efeito anti-microbiano. A sua atividade aumenta na presença de inflamação gengival e retoma a valores normais quando o equilíbrio da flora oral é restabelecido (75). Um estudo realizado por Wei *et al.*, mostra que esta enzima se encontra elevada no fluido crevicular e a nível sistémico em pacientes com periodontite (103).

Na DM verificou-se que os seus níveis encontram-se reduzidos em relação a pacientes saudáveis mesmo em pacientes com bom controlo metabólico mostrando que a condição diabética pode ser responsável pela ocorrência de deficiências na mieloperoxidase (75). Um estudo efetuado por Gonçalves *et al.* (104) mostra que a baixa atividade desta

enzima pode derivar de uma deficiência no mecanismo de defesa primário destes pacientes em resposta a um agente agressivo e conseqüentemente a um maior grau de suscetibilidade para a destruição periodontal.

7.9.8 Fatores Microbiológicos

A maioria dos estudos microbiológicos em pacientes com doença periodontal mostra que os microorganismos presentes em pacientes diabéticos são semelhantes aos não diabéticos, predominando as bactérias gram-negativas: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermédia*, *Campylobacter rectus* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (29)(52). Nestes pacientes o nível de controle metabólico não altera a composição da flora subgengival mesmo face a uma terapia intensiva de insulina (14)(75). Apesar da composição semelhante da microflora subgengival o desenvolvimento da resposta inflamatória é mais precoce em pacientes diabéticos, mesmo com bom/moderado controle metabólico (75).

7.9.9 Tecido conjuntivo e fatores associados à cicatrização

O meio hiperglicêmico, devido à diminuição da produção ou utilização de insulina, pode reduzir o crescimento, a proliferação e a síntese da matriz pelos fibroblastos do LP e gengival e osteoblastos (14), e verifica-se ainda o aumento do Fator de Crescimento Plaquetar e a diminuição dos recetores da glicoproteína de membrana CD44.

Estas alterações resultam numa cicatriz alterada e deve-se a um conjunto de efeitos cumulativos sobre a atividade celular devido à formação de AGEs. O incorreto funcionamento e os níveis reduzidos dos

fibroblastos e osteoblastos devem-se à formação de radicais livres de oxigênio e níveis aumentados de apoptose celular (17)(75). O colagênio produzido por estes fibroblastos apresenta defeitos de remodelação em que se verifica um cruzamento deficiente das fibras e conseqüentemente rápida degradação pelas metaloproteínas, principalmente a colagenase, que está bastante elevada na diabetes em comparação com indivíduos saudáveis. Estas mudanças contribuem para alterações na cicatrização dos tecidos e promovem a iniciação e progressão da DP. A glicoproteína de membrana CD44 está envolvida na regulação e diferenciação celular, promove a adesão de células à matriz celular e é responsável pela acumulação de células inflamatórias no tecido conjuntivo. Ao promover a interação dos linfócitos e fibroblastos nos tecidos gengivais, leva à proliferação e migração de outras células, que ao aderirem aos componentes da matriz promovem a reparação tecidual. Ao nível vascular uma diminuição dos seus recetores, devido à glicolisação reversível do colagênio, origina um crescimento e uma regeneração anormal dos vasos. Este fato é responsável pelas complicações microvasculares nos doentes diabéticos.

O fator de crescimento VEGF é uma citocina que induz a neovascularização através da proliferação de células endoteliais. Este é responsável pelo espessamento da membrana basal, prejudicando a difusão de oxigênio, levando a uma perda metabólica por eliminação através da migração de PMN e difusão de anticorpos. A ligação de AGEs às células endoteliais vasculares pode desencadear respostas que induzem a coagulação, levando à vasoconstrição e à formação de microtrombos prejudicando a difusão dos tecidos (14)(75).

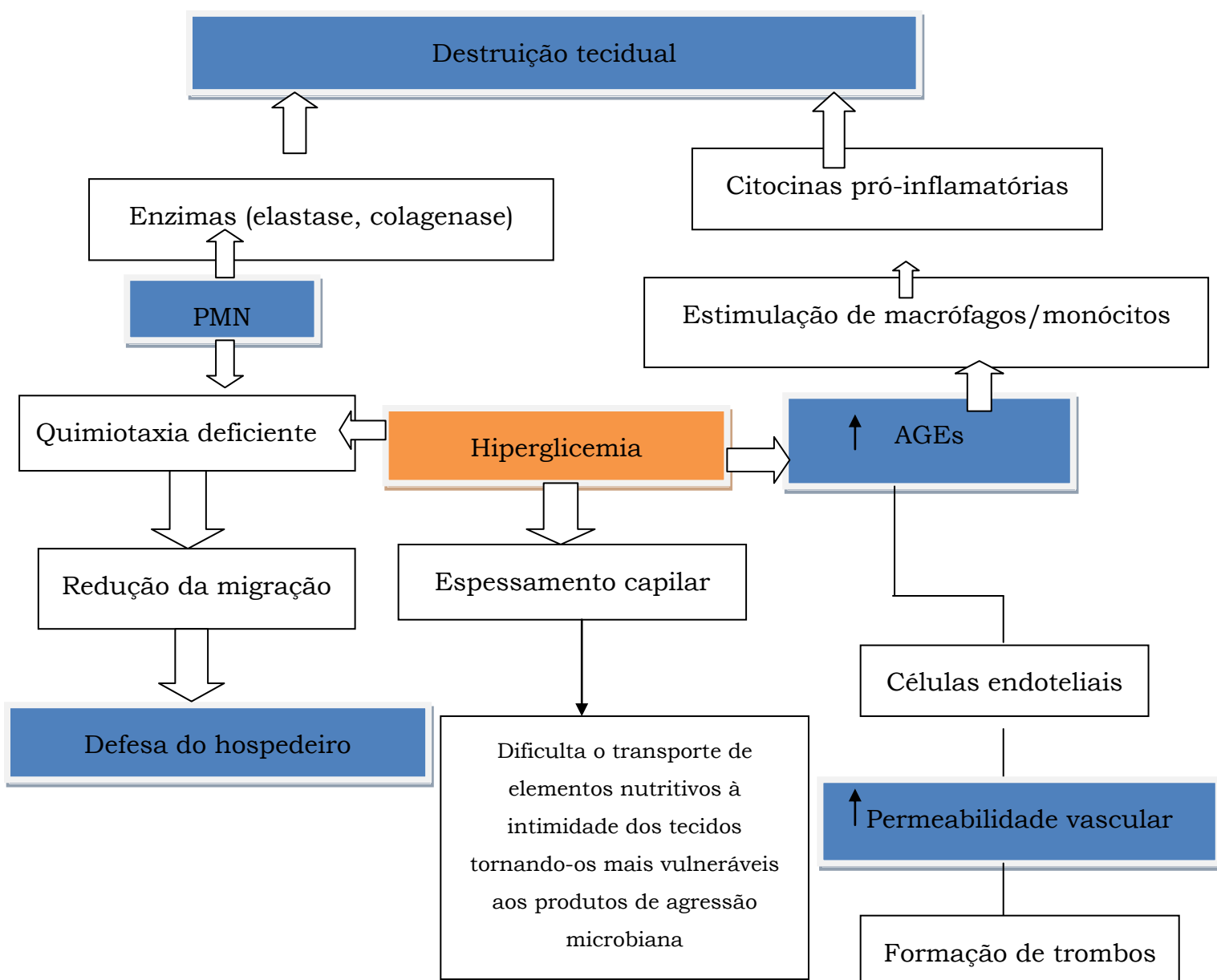


Figura 7 - efeitos da DM sobre a resposta do hospedeiro (14)

Tabela 1 – efeitos da diabetes *mellitus* na doença periodontal

Autores/ano	Estudo	Materiais, métodos, outros	Resultados/conclusões
Ciancola et al. 1982 (105)	Corte	263 Diabéticos tipo I e 208 não diabéticos com idades entre os 4 e 33 anos; prevalência e severidade da DP; foi considerada no estudo a duração da diabetes	A prevalência e severidade da DP nos diabéticos tipo I é fortemente relacionada à idade cronológica da duração da diabetes
Hugoson et al. 1989 (106)	Corte	82 Diabéticos tipo I de longa duração e 72 de curta duração e 77 não diabéticos; idades entre os 20 e 70 anos; sondagem em 4 dentes e radiografias das regiões dos pré-molares e molares inferiores; indivíduos classificados em 5 grupos de acordo com a severidade da DP	Diabéticos com longa duração da doença apresentam um maior número de superfícies dentárias com bolsas superiores a 6mm do que os não diabéticos; perda óssea alveolar maior em diabéticos de longa duração com idades entre os 40-49 anos
Shlossman et al 1990 (1)		3219 Índios Pima com idades maiores que 5 anos; prevalência da DM tipo II de 23%; sondagem em 6 dentes, perda óssea observada a partir de ortopantomografias;	Média da perda de inserção e do osso alveolar mais alta nos diabéticos para todos os grupos de idades e em ambos os sexos
	Coorte	comparação entre diabéticos e não diabéticos	82

<p>Emrich et al 1991(80)</p>	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Transversal</p>	<p>1342 Diabéticos tipo II e 1877 não diabéticos com idades desde os 15 anos e > 55; avaliação do índice de placa, cálculos, sondagem, perda óssea alveolar, fluorose, idade e sexo; foi considerado no estudo o controlo da diabetes pelos pacientes</p>	<p>Diabéticos tipo II aumentam o risco de DP independentemente da idade, sexo, higiene e outras medidas dentárias</p>
<p>Oliver e Tervonen 1993(73)</p>		<p>114 Diabéticos com idade compreendida entre os 20 a 64 anos; 60% diabéticos tipo I e 40% diabéticos tipo II; sondagem em 4 dentes; os dados fornecidos pelo levantamento nacional de 1985-86 serviram como controlo</p>	<p>A perda dentária foi similar entre os diabéticos e o controlo bem como a perda de inserção</p>
<p>Shlossman et al 1990(1)</p>	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Transversal</p>	<p>736 Pacientes diabéticos tipo I e II e 2483 não diabéticos (controlo) com idades entre os 5 anos até ≥ 45 anos; avaliação pela sondagem e radiografias do osso alveolar; foi realizado o teste de tolerância à glicose</p>	<p>Os pacientes diabéticos têm uma alta prevalência de DP; a DM pode ser um fator de risco para a DP</p>

Nelson et al 1990 (90)	Longitudinal	1,363 Diabéticos tipo II e 910 não diabéticos (controlo) com idades ≥ 15 ; avaliação da perda das cristas ósseas dentárias interproximais	DP nos doentes diabéticos é 2.6 mais prevalente do que nos não diabéticos
Thorstensson et al 1993 (107)	Transversal	83 Pacientes diabéticos tipo I e 99 pacientes não diabéticos (grupo de controlo) com idades compreendidas 40 e 69 anos; avaliação da sondagem, condições gengivais e nível do osso alveolar; a duração da diabetes também foi considerada no estudo;	A duração da doença parece ser um determinante para o desenvolvimento da doença periodontal
Taylor et al 1998 (81)	Longitudinal dinal	24 Pacientes diabéticos tipo II e 362 não diabéticos com idades entre 15 a 57 anos; presença de perda óssea severa;	DM tipo II está associada com a incidência da perda óssea severa
Tervonen et al 2000 (108)	Transversal	35 Diabéticos tipo I e 10 não diabéticos com 29 anos; presença de perda óssea; foi considerado no estudo o controlo glicémico, a duração da diabetes e a sua severidade	Aumento da perda óssea nos diabéticos tipo I e aumento com a idade

<p>Sandberg et al 2000(82)</p>		<p>102 Diabéticos tipo II e 102 não diabéticos com 64 anos; presença de perda óssea e gengivite; foi considerado no estudo o controlo glicémico, duração e severidade da DM</p>	<p>Pacientes diabéticos apresentam piores condições de saúde oral</p>
<p>Taylor GW 2001(91)</p>	<p>Revisão</p>	<p>Diabéticos tipo I, II e gestacional; várias idades; relação bidirecional entre a DM e DP</p>	<p>A maioria dos estudos mostram que a prevalência, severidade, extensão e progressão da DP é maior nos pacientes diabéticos</p>
<p>Orbak et al 2002(109)</p>	<p>Transversal</p>	<p>40 Pacientes diabéticos com tipo II e 20 não diabéticos com 41 anos de idade; têm gengivite; foram consideradas no estudo as seguintes variáveis como o controlo glicémico, complicações da diabetes</p>	<p>Diabetes tipo II e o tabagismo aumentam a incidência da DP</p>
<p>Tsai et al 2002(88)</p>		<p>502 Diabéticos e 3841 não diabéticos com idade superior a 45; perda de inserção periodontal; considerou-se para o estudo o controlo glicémico</p>	<p>Associação positiva entre o controlo da DM tipo II e a severidade da DP</p>

<p>Arrieta-Blanco et al 2003(83)</p>		<p>70 Diabéticos tipo I e II e 74 não diabéticos com idades entre os 11 e 81 anos; considerou-se a perda de inserção periodontal, perda óssea e a profundidade da bolsa, o controlo glicémico, duração e severidade da diabetes</p>	<p>Índice de gengivite é maior e o tratamento é mais complexo nos doentes diabéticos</p>
<p>Endean et al 2004(84)</p>		<p>289 Diabéticos tipo II e 1,706 não diabéticos com idades entre os 15 até ≥ 45 anos; presença de bolsas e perda de inserção</p>	<p>A severidade da DP e perda de inserção é maior nos doentes diabéticos com DM do que nos controlos</p>
<p>Lu and Yang 2004(92)</p>		<p>72 Diabéticos tipo II e 92 não diabéticos com 54 anos; presença de gengivite e perda de inserção; considerou-se ainda o controlo glicémico, duração e severidade da diabetes</p>	<p>Nos doentes diabéticos tipo II, a DP é mais severa que nos indivíduos saudáveis</p>
<p>Campus et al 2005(85)</p>		<p>71 Diabéticos tipo II e 141 não diabéticos com idades entre os 35 e 75 anos; presença de gengivite e bolsas; considerou-se o</p>	<p>Pacientes com diabetes tipo II têm maior suscetibilidade para desenvolver DP severa</p>

		controlo glicémico	
Chuang et al 2005 (110)		43 Diabéticos tipo II e 85 não diabéticos com idades entre 28 a 85 anos; presença de bolsas; considerou-se também o controlo glicémico e a presença de doença renal crónica	Diabéticos urémicos com hemodialise apresentam um maior risco de cáries dentárias e xerostomia
Ogunbodede et al 2005 (111)	Transversal	65 Diabéticos tipo I e II e 54 não diabéticos com idades entre 25 e 82 anos; presença de bolsas; considerou-se ainda a duração da diabetes	A saúde oral dos diabéticos com um controlo metabólico adequado é semelhante a dos não diabéticos
Mattout et al 2006 (112)		71 Diabéticos tipo II e 2,073 não diabéticos com idades entre os 35 e 75 anos; presença de gengivite, bolsas, perda de inserção periodontal; considerou-se ainda a glicemia em jejum	A DP é mais severa nos doentes diabéticos tipo II

Borges-Yáñez et al 2006 (89)		247 Diabéticos tipo II e 78 não diabéticos com idade superior a 60 anos; presença de perda de inserção periodontal; considerou-se a glicemia em jejum	Prevalência significativa da DP nos doentes diabéticos
Xiong et al 2009 (113)		256 Diabéticos tipo I, II e gestacional e 4,235 não diabéticos com idades entre os 15 e 44 anos; presença de bolsas e perda de inserção periodontal; considerou-se o tipo da diabetes	Associação positiva entre DP, DMG e DM tipo I e II
Novak et al 2006 (114)		113 Diabéticos tipo II e gestacional e 4,131 não diabéticos com idades compreendidas entre os 20 e 59 anos; presença de gengivite, bolsa e perda de inserção periodontal; considerou-se ainda o controlo glicémico, duração da diabetes	A mulher com DMG tem um maior risco de desenvolver DP comparativamente à mulher sem DMG
Mittas et al 2006 (115)		64 Indivíduos com DMG e 88 não diabéticos com 28 anos de idade; presença de gengivite	A inflamação gengival é prevalente na mulher com DMG

Mealey et al 2006 (86)	Revisão	Várias idades; o objetivo era averiguar a relação entre a DP e a DM	Todos os tipos de DM aumentam o risco de DP
Jansson et al 2006 (87)	Transversal	191 Diabéticos tipo II e 0 não diabéticos; várias idades; presença de DP; considerou-se o controlo glicémico	Os diabéticos tipo II têm um risco aumentado para desenvolver a DP
Khader et al 2006 (96)	Meta-análise (1970-2003)	23 Estudos com diabéticos tipo I e II (total de indivíduos igual a 19,245) com idades entre os 5-78 anos; presença de DP; considerou-se a severidade da doença periodontal	Os diabéticos têm um aumento significativo da severidade da DP comparativamente aos não diabéticos
Lalla et al 2006 (116)	Caso controlo	182 Diabéticos tipo I e 160 não diabéticos com 6 a 18 anos; presença de gengivite; considerou-se a evolução da DP severa	A destruição periodontal pode iniciar-se muito cedo nos diabéticos tipo I
Lalla et al 2007 (117)	Transversal	350 Diabéticos tipo I e II com 6-18 anos de idade; presença de gengivite, bolsas e perda de inserção periodontal; considerou-se o controlo glicémico, duração da diabetes	Associação positiva entre a DM tipo I e o aumento do risco da DP em idade precoce

Demmer et al 2008 (118)	Longitudina 1	652 Diabéticos com tipo I e II e 9,296 não diabéticos com idades entre 25-74 anos; presença de DP severa	A DP é independente da incidência da DM tipo II
--	------------------	---	---

Tabela 2 – efeito do controlo glicémico na doença periodontal

Autores/ano	Tipo de estudo	Tipo da DM/idade	Grupo de controlo	Efeito
Sastrowijoto et al /1990 (119)	Prospetivo	I /adultos	Não	Não
Tervonen et al/2000 (108)	Transversal	I/adultos	Sim	Sim
Sandberg et al/2000 (82)	Transversal	II/adultos	Sim	Não
Tsai et al/2002 (88)	Transversal	II/adultos	Sim	Sim
Arrieta-Blanco et al/2003 (83)	Transversal	I e II/várias idades	Sim	Não
Guzmen et al/2003 (120)	Transversal	I e II/adultos	Não	Sim
Karikoski and Murtomaa/2003 (121)	Prospetivo	I,II e outros/adultos	Não	Não
Lu e Yang/2004 (92)	Transversal	II/adultos	Sim	Sim
Negishi et al/2004 (122)	Transversal	I e II/adultos	Não	Sim
Campus et al/2005 (85)	Transversal	II/adultos	Sim	Sim

Chuang et al/2005 (110)	Transversal	II/adultos	Não	Não
Peck et al/2006 (123)	Transversal	II/adultos	Não	Sim
Jansson et al/2006 (87)	Transversal	II/adultos	Não	Sim
Mealey et al/2006 (86)	Revisão	I,II,DMG/várias idades	Sim/não	Sim

7.10 OBESIDADE, DIABETES E DOENÇA PERIODONTAL

A obesidade é definida como um estado no qual o peso corporal está acima do aceitável ou ideal, geralmente devido ao acúmulo excessivo de gordura no corpo.

O tecido adiposo é considerado, atualmente, como um complexo órgão endócrino com metabolismo ativo que secreta vários fatores imunoregulatórios que podem desempenhar um importante papel na biologia vascular. Além disso, o tecido adiposo pode ter influência no desenvolvimento de resistência à insulina e na DP (124).

O tecido adiposo produz o TNF- α que é uma citocina pró-inflamatória responsável pela indução da insulina-resistência. Além disso, a citocina TNF- α aumenta a lipólise dos adipócitos com consequente liberação de ácidos gordos livres que, por sua vez, também inibem a ação da insulina.

Deste modo, o aumento da circulação do TNF-alfa exacerba a inflamação periodontal. Esta pode ser uma das razões pelas quais os pacientes obesos são mais suscetíveis a doenças periodontais severas. A inflamação gengival estimula os macrófagos que vão libertar mediadores pró-inflamatórios como o TNF- α levando também a um aumento da resistência à insulina (125).

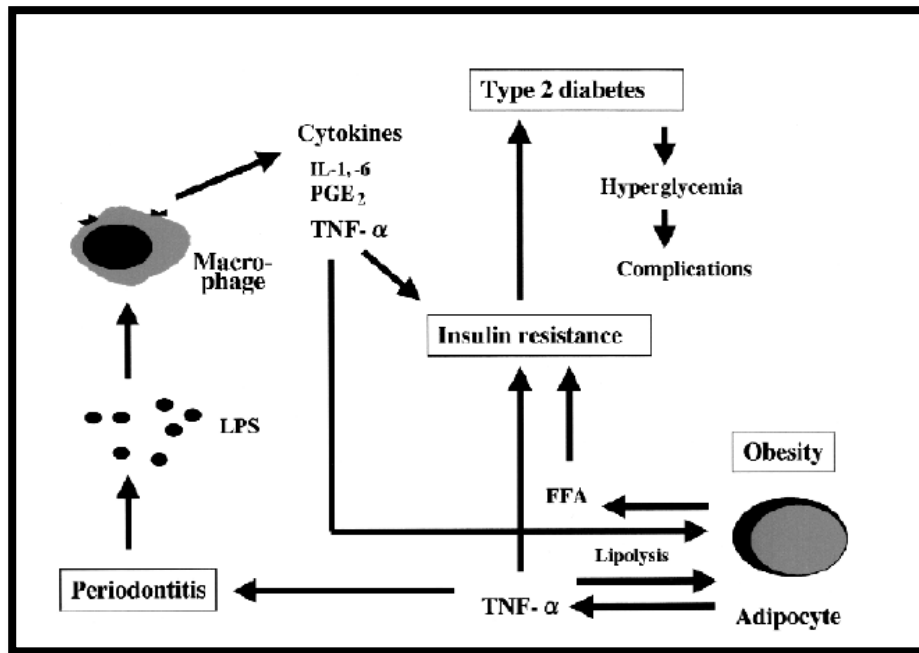


Figura 8 - Ação da TNF- α e a sua relação com a DP e DM (125)

7.11 Duração da diabetes *mellitus* e a doença periodontal

Diversos estudos clínicos e epidemiológicos têm revelado que a maioria dos pacientes diabéticos com longa duração, sofrem de uma maior destruição periodontal do que pacientes não diabéticos (126)(107)(106)(105) (100).

Segundo Hugoson, os doentes com diabetes tipo 1 de longa duração, apresentam também, geralmente, doença periodontal mais grave comparativamente com aqueles cuja a diabetes tem uma menor duração (106). Segundo Cianciola *et al.* (1982) e Moore *et al.* (1999), pacientes diabéticos do tipo I apresentam uma maior inflamação gengival do que os indivíduos não diabéticos. A duração da diabetes afeta a severidade da DP, sendo que quanto mais longa for a duração da diabetes, mais extensa será a doença periodontal (105)(126).

7.12 Idade e a doença periodontal

Embora a prevalência e a severidade da doença periodontal parecem aumentar com a idade para indivíduos diabéticos e não-diabéticos, alguns estudos indicam que a incidência e a severidade da doença periodontal são maiores na diabetes tipo I e II quando comparadas ao grupo de controle (105)(117) (116)(108).

Cianciola *et al.* (1982) estudaram 208 jovens diabéticos, encontrando gengivite severa a partir de 11 anos e, após esta idade, sua incidência aumentou. Além disso, enquanto apenas um dos 85 pacientes diabéticos juvenis com menos de 12 anos de idade manifestou periodontite, a incidência de perda óssea foi de 16% nas idades de 13 a 14 anos e aumentou para 26% nas idades de 17 para 18 anos. O autor concluiu que, em diabetes juvenil, a doença periodontal parece progredir após o início do diabetes, com a idade precipitante coincidindo com a puberdade (105) .

Num estudo com 342 crianças e adolescentes, sendo 182 delas com diabetes e 160 não-diabéticas, Lalla *et al.* (2006), concluiu que as crianças diabéticas quando comparadas às crianças controle, apresentaram uma maior destruição nos níveis de inserção. Para o autor a diabetes *mellitus* foi um parâmetro significativo na destruição periodontal, mesmo no grupo de crianças de 6 a 11 anos de idade, sugerindo que a destruição periodontal se desenvolve mais precocemente do que anteriormente previsto (116).

Lalla *et al.* (2007) em um outro estudo com 350 crianças diabéticas e 350 crianças não-diabéticas, com idades variando de 6 a 18 anos, relataram que as 25 crianças com diabetes *mellitus* apresentaram um aumento nos níveis de inflamação gengival e maior perda de inserção, quando comparadas às crianças não-diabéticas. Deste modo, o autor concluir que há uma evidente associação entre diabetes e um risco

aumentado para doença periodontal, mesmo em pacientes com idade precoce (117).

7.13 Cuidados de saúde oral dos diabéticos e a doença periodontal

A existência da placa é uma condição que tem de verificar-se para que a DP possa iniciar-se ou desenvolver-se nos doentes diabéticos ou não diabéticos (127). Assim, a remoção da placa com localização supra ou subgingival constitui o principal objetivo no tratamento e/ou prevenção da doença periodontal. O controlo da placa bacteriana pode ser realizado pelo doente ou pelo médico dentista (13).

Os estudos destinados a comparar os hábitos de higiene oral dos diabéticos comparativamente aos não diabéticos são escassos. Thorstensson *et al.*, tendo comparado diabéticos com indivíduos não diabéticos verificaram que a escovagem dentária, quando realizada 2 vezes/dia foi de 88% em diabéticos de longa duração e 75% em diabéticos de curta duração mas de 89% nos não diabéticos. Collin *et al.* verificaram em diabéticos tipo II uma percentagem de 80% para a escovagem dentária diária e de 28% para as visitas regulares ao médico dentista, nos controlos as percentagens foram de 90% e 43%, respetivamente (128).

7.14 DOENÇA PERIODONTAL COMO FATOR DE RISCO PARA A DIABETES MELLITUS

As doenças periodontais têm constantemente associadas com várias doenças sistêmicas tais como doenças cardiovasculares, AVC, nascimentos de prematuros com baixo peso, a diabetes, entre outros (93).

A presença de uma infecção aguda como a DP pode predispor à resistência à insulina (14).

A relação entre a doença periodontal e os níveis de glicemia elevados foi verificada por Katz (2001), após o exame de 10.590 indivíduos, verificando uma forte associação entre a presença da DP e a hiperglicemia. Num estudo longitudinal, os diabéticos tipo II com periodontite severa apresentaram um controle glicêmico significativamente pior do que nos diabéticos com mínima destruição periodontal. Além disso, a presença da doença periodontal severa já foi relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento de complicações da diabetes como lesões micro e macrovasculares, proteinúria, além de um maior risco de desenvolvimento de complicações cardiovasculares do que diabéticos sem doença periodontal (129).

Taylor *et al.* (1996), num estudo longitudinal, mostrou que indivíduos com DM tipo II com DP grave apresentam piores resultados que os diabéticos com doença periodontal menos grave (130).

Thorstensson *et al.* (1996) mostrou que a incidência de proteinúria e complicações cardiovasculares resultantes da DM descompensada é significativamente maior em diabéticos com doença periodontal (131).

Grossi *et al.* (1997) mostraram que a estabilização da DP com tratamento mecânico combinado com antibioterapia melhora a condição nos pacientes diabéticos (132).

Nos diabéticos tipo I a dosagem de insulina pode ser reduzida após o tratamento periodontal (14).

Nishimura *et al.* (2003) levantaram a hipótese de que a o TNF- α circulante num processo inflamatório gengival exacerbado pode estar associado diretamente ao mecanismo de resistência à insulina ao influenciar órgãos como o fígado, músculos e tecido adiposo e, indiretamente aumentando a liberação de moléculas como ácidos gordos livres, os quais também produzem resistência à insulina. Esta citocina induz a fosforilação dos recetores de insulina, prejudicando, conseqüentemente, a fosforilação destes pela insulina, o que é fundamental para a ação desta hormona (125).

Como na infecção periodontal predominam bactérias anaeróbias gram-, as bolsas epiteliais crônicas podem constituir uma fonte crônica de provocação sistêmica para produtos bacterianos e mediadores inflamatórios produzidos localmente. O TNF- α , as interleucinas IL-6 e IL-1 são mediadores importantes na inflamação periodontal, tendo-se verificado que têm efeitos importantes no metabolismo da glicose e lipídico, particularmente na sequência de uma infecção aguda ao trauma. O TNF- α interfere no metabolismo lipídico e é antagonista da insulina (125)(39).

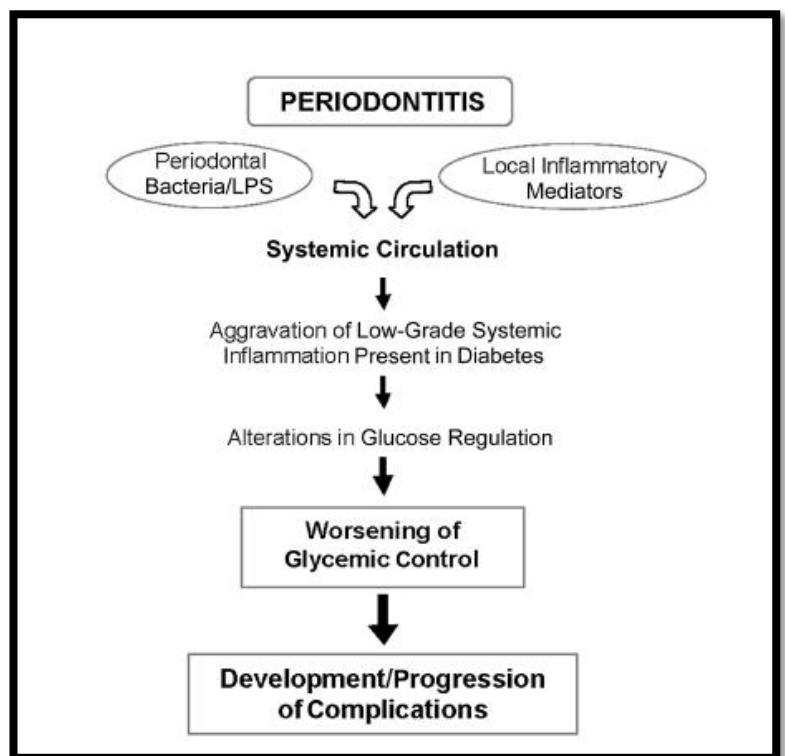


Figura 9 - potenciais mecanismos para a influência da periodontite no na diabetes. A exposição sistêmica a patógenos periodontais e mediadores inflamatórios produzidos no periodonto parece piorar a a inflamação sistêmica presente no diabetes. A consequência pode ser um processo de alteração no metabolismo da glicose, resultando em dificuldades na manutenção do

controle glicêmico que pode aumentar o desenvolvimento e progressão das complicações relacionadas à diabetes (125)

7.15 Efeito da terapia periodontal nos mediadores inflamatórios e no controle glicêmico da diabetes

O diagnóstico e monitoramento da diabetes são realizados através de exames laboratoriais como a glicose plasmática em jejum e a hemoglobina glicada (HbA1c), sendo que esta última representa uma média do estado de controle glicêmico do paciente nos últimos 2-3 meses (32). Muitos estudos têm mostrado que o controle da infecção periodontal pode melhorar o controle glicêmico do diabético, devido à diminuição dos níveis de mediadores inflamatórios, relacionados com a resistência à insulina presentes no sangue, após a realização do tratamento periodontal (123)(108)(87)(88)(86)(120)(92)(122)(133)(134).

Williams & Mahan (1960) avaliaram a necessidade de insulina e os níveis de glicose no sangue de 9 pacientes diabéticos, sendo 8 deles diabéticos do tipo I e 1 do tipo II, após terapia periodontal convencional. Três meses após terapia agressiva, incluindo múltiplas extrações, gengivectomias e sessões de raspagem e alisamento radicular, 7 dos 9 pacientes apresentaram uma redução significativa de necessidade de insulina e também uma redução nos níveis de glicose no sangue. Os autores puderam concluir que a terapia periodontal para o controle de infecções orais, como a periodontite, pode promover uma melhora no controle metabólico dos pacientes diabéticos (135).

Uma meta-análise realizada por Darré *et al.*, analisou o efeito do tratamento periodontal no controle glicêmico de pacientes diabéticos com doença periodontal, concluindo que este, caracterizado por destartarização e alisamento radicular, pode reduzir em 80% os níveis de HbA1c, mostrando também reduções em 50% nos níveis dos

mediadores inflamatórios, nomeadamente da IL-6 e TNF- α , traduzindo-se num melhor controlo metabólico (136).

O tratamento dos pacientes com DM bem controlada deve ser semelhante ao tratamento aplicado em pacientes não diabéticos, na maioria das vezes (14).

A diminuição da inflamação gengival pode ser alcançada através da realização da terapia periodontal mecânica associada ou não à antibioticoterapia. Os resultados de alguns estudos (133)(137)(138)(139)(140)(122)(141) que utilizaram apenas a terapia periodontal mecânica em pacientes diabéticos resultaram numa melhoria, discreta, no controlo da glicemia na DM tipo II. Embora existam resultados que indicam a melhoria do controlo glicémico apenas com o tratamento periodontal mecânico, a associação de antibioticoterapia permite benefícios adicionais ao tratamento. Antibióticos do grupo das tetraciclina promovem a redução de patógenos periodontais, inibição da secreção de citocinas inflamatórias, como IL1- β e TNF- α , além de inibir a glicosilação não enzimática (132) .

O uso de tetraciclina, mais precisamente, a doxiciclina e a minociclina em baixas doses ou modificados quimicamente, de forma a perderem a sua atividade antibacteriana conseguem atingir grandes concentrações no fluido crevicular diminuindo a resposta inflamatória do hospedeiro, inibindo o processo de formação de AGEs e prevenindo as suas consequências (132)(99)(133)(91).

Miller *et al.* (1992) avaliaram o efeito da raspagem e alisamento radicular combinados com o uso sistêmico de doxiciclina (100mg/dia) por 14 dias, em 9 pacientes diabéticos tipo 1 pouco controlados e com periodontite moderada a severa. Oito semanas após o início do tratamento, 5 dos pacientes apresentaram uma melhoria significativa no sangramento durante a sondagem e no controle metabólico, indicado pela redução nos valores de HbA1c, sendo que os 4 pacientes restantes não apresentaram melhoria clínica e metabólica. Este estudo de casos

sugeriu que a melhoria da saúde periodontal pode vir acompanhada por uma melhoria do controle metabólico dos pacientes diabéticos. Foi realizado também neste estudo a avaliação microbiológica e os autores observaram que os pacientes tratados com doxiciclina tiveram uma maior redução na prevalência de *P. gingivalis* após 3 e 6 meses. Os autores puderam concluir que o grupo placebo não mostrou alteração significativa dos níveis de HbA1c em nenhum momento do estudo e o grupo tratado com doxiciclina e raspagem e alisamento radicular apresentou uma melhoria significativa nos parâmetros metabólicos dos pacientes diabéticos (142).

Grossi *et al.* (1997) mostraram uma redução significativa da HbA1c até 3 meses após a terapia com a utilização de doxicilina sistêmica. Iwamoto *et al.* (2001) demonstraram uma redução tanto da HbA1c, como do TNF- α , com aplicação tópica de minociclina até um mês após o tratamento (132).

Rodrigues *et al.* (2003) mostrou que a associação de amoxicilina com o ácido clavulânico parece não ter efeito adicional direto à terapia mecânica. Neste estudo, o tratamento periodontal não cirúrgico resultou numa diminuição do nível de HbA1c e da infecção periodontal, contudo, a antibioticoterapia estabelecida não resultou num benefício adicional sobre o controle metabólico da DM (143).

O'CONNELL *et al.* (2007) realizou um estudo em que avaliou os efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico nos níveis séricos de HbA1c, na glicemia em jejum e os níveis de mais de 20 citocinas pró-inflamatórias 3 meses após a terapia. Neste 30 pacientes com diabetes tipo II não controlado (HbA1c inicial > 8) foram tratados com raspagem e alisamento radicular associado a um placebo ou a doxicilina sistêmica. Observou-se uma melhoria significativa nos parâmetros clínicos de inflamação/destruição periodontal, nos níveis de controle glicêmico e uma redução dos níveis séricos de vários marcadores inflamatórios após a realização do tratamento periodontal não cirúrgico. Entretanto apenas o grupo tratado com doxicilina houve uma redução significativa de 13%

nos níveis séricos de HbA1c contra uma diminuição de 7% no grupo que recebeu o placebo (144).

A avaliação do efeito do tratamento da DP sobre a diabetes indica a importância da flora bacteriana na inter-relação entre essas duas doenças e a importância da associação de antibióticos para a redução da HbA1c (145).

Em suma, o objetivo da terapia periodontal é a redução do número de patógenos no periodonto infetado e a remoção de fatores locais que possam conduzir à recolonização bacteriana. Desta forma reduz-se local e sistemicamente os níveis de mediadores inflamatórios presentes permitindo a cicatrização dos tecidos e interrompendo a progressão da destruição do periodonto. Para os pacientes diabéticos é ainda mais importante uma terapia de manutenção periodontal regular (14)(11) com um controle estrito da placa bacteriana para evitar a reinfeção, permitindo a manutenção de um controle metabólico e lipídico (2)(97). Mesmo pacientes com bom controle apresentam uma tendência persistente para uma progressiva destruição periodontal (80).

A literatura refere que o aumento de citocinas anti-inflamatórias, como é o caso da adiponectina, está associado a 16% de redução da progressão da diabetes. Através da terapia periodontal conseguem-se um aumento de 32% da adiponectina em circulação. A adiponectina é produzida exclusivamente pelo tecido adiposo, que atua ao nível dos receptores da insulina promovendo o aumento da sensibilidade e a diminuição das concentrações dos mediadores inflamatórios. Níveis baixos desta citocina estão irreversivelmente associados a uma progressão da diabetes devido a um estado de resistência à insulina (146)(75).

Tabela 3 – efeito da DP no controlo glicémico e nas complicações da diabetes *mellitus*

Autores/ano	Metodologia	Tratamento periodontal	Grupo controlo	Controlo metabólico	Efeito do controlo metabólico e complicações da DM
William and Mahan/1960 (135)	9 Pacientes diabéticos com idades entre os 20-32 anos; duração do estudo entre os 3-7 meses	Extrações; raspagem e sondagem; gengivectomia; antibióticos sistémicos	Não	Necessidade de insulina; controlo da diabetes	7 a 9 diabéticos tiveram uma redução significativa da necessidade de insulina
Wolf J/1997 (147)	9 Pacientes diabéticos tipo I e II com idades entre 16-60 anos; duração do estudo 8 a 12 meses	Raspagem; instruções de HO; cirurgia periodontal; extrações; tratamento endodôntico; restaurações;	Não	Níveis de glicose no sangue; dose de insulina; glicosúria	O tratamento da inflamação periodontal e lesões periapicais tiveram pouca importância no controlo da diabetes

Miller et al/1992 (142)	10 Diabéticos tipo I; duração do estudo: 8 meses	Raspagem e docicilina sistêmica	Não	HbA1c; albumina glicada	Diminuição da HbA1c e da albumina glicada nos pacientes com inflamação gengival; pacientes sem melhorias da inflamação gengival não tiveram nenhuma alteração ou aumento da HbA1c após o tratamento
Seppala et al/1994 (148)	38 Diabéticos tipo I durante um ano e 22 durante 2 anos com idades entre 35-56 anos;	Raspagem; cirurgia e extração	Não	HbA1c; nível de glicose no sangue	Melhoria dos níveis de HbA1c
Aldrige et al/1995 (estudo 1) (72)	16 Diabéticos tipo I e 15 não diabéticos com idades entre 16-	Instruções de HO e raspagem	Nenhum tratamento	HbA1c; frutossamina	Tratamento periodontal não mostrou qualquer efeito sobre a HbA1c

	40 anos; duração do estudo 2 meses				
Aldrige et al/1995 (estudo 2)(72)	12 Diabéticos tipo I e 10 não diabéticos com idades entre os 20-60 anos; duração do estudo de 2 meses	Instruções de HO, raspagem, extrações e terapia canalар	Nenhum tratamento	HbA1c	Tratamento periodontal não mostrou qualquer efeito sobre a HbA1c
Grossi et al/1996(149)	89 Diabéticos tipo II e 24 não diabéticos com idades entre os 25-65 anos; duração do estudo de 12 meses	Ultrassons, irrigação com clorohexidina com ou sem doxicilina sistémica	Ultrassons e irrigação com água, placebo	HbA1c	Os grupos que receberam doxicilina e raspagem ultrassónica tiveram reduções significativas dos níveis de HbA1c após 3 meses

Smith et al/1996 (150)	18 Diabéticos tipo I com idades entre os 26-57 anos; duração do estudo de 2 meses	Raspagem; instruções de HO	Não	HbA1c	Tratamento periodontal não influenciou significativamente os valores de HbA1c
Westfelt et al/1996 (98)	20 Diabéticos tipo I e II e 20 não diabéticos com idades entre os 45-65 anos; duração do estudo de 5 anos	Instruções de HO, raspagem, profilaxia periódica	O mesmo tratamento que os diabéticos	HbA1c	O valor médio de HbA1c não significativamente diferente entre os 24-60 meses
Taylor et al/1996 (130)	105 Diabéticos tipo I dos quais 56 com lesões severas de periodontite com idades entre os	Nenhum	NÃO	HbA1c	Os pacientes com lesões severas de periodontite precisaram de 6 meses para conseguir um controlo da glicemia

	18-67 anos; duração do tratamento de 2 a 4 anos;				
Grossi et al/1997 (132)	89 Diabéticos tipo II e 24 não diabéticos com idades entre os 25-65 anos; duração do tratamento de 6 meses	Tratamento periodontal inclui raspagem ultrassónica, curetagem combinada com 4 regimes antimicrobianos diferentes	Nenhum tratamento	Níveis de glucose, HbA1c	Tratamento efetivo na infecção periodontal e redução da inflamação periodontal associada com a redução dos níveis de HbA1c
Christgau et al/1998 (99)	20 Pacientes diabéticos tipo I e II e 20 não diabéticos com idades entre 30- 66 anos; duração do estudo de 2	Raspagem, irrigação subgingival com clorohexidina, IHO e extrações	O mesmo tratamento que os diabéticos	HbA1c	Nenhum efeito sobre o HbA1c

	meses				
Collin et al/1998 (50)	25 Diabéticos tipo II e 40 não diabéticos com idades entre os 58-77 anos; duração do tratamento de 2-3 anos	Nenhum tratamento	Nenhum tratamento	HbA1c	Os pacientes diabéticos têm níveis de HbA1c significativamente aumentados quando têm periodontite avançada
Iwamoto et al/2001 (151)	13 Diabéticos tipo II e 0 não diabéticos com idades entre os 19-65 anos; duração do estudo de um mês	Minociclina local em cada bolsa periodontal e desbridamento mecânico	Nenhum	HbA1c	O tratamento anti-infeccioso foi efetivo no controlo metabólico
Stewart et al/2001 (133)	36 Diabéticos tipo II e 36 não	Raspagem, curetagem	Nenhum	HbA1c; mudanças	Terapia periodontal está associada com o controlo

	diabéticos com idades entre 62 e 67 anos; duração do tratamento de 18 meses	subgingival e IHO	tratamento	nas doses da medicação	da glicemia
Rodrigues et al/2003 (143)	15 Pacientes diabéticos tipo II e 15 não diabéticos; duração do estudo de 3 meses	Raspagem, amoxicilina e ácido clavulânico sistémico, IHO	O mesmo tratamento que os diabéticos menos a medicação	HbA1c e glicemia de jejum	Terapia periodontal está associada com o controlo da glicemia
Skaleric et al/2004 (152)	10 Diabéticos tipo I e 10 não diabéticos com idades entre 26-58 anos; duração do estudo 24 meses	Raspagem e microesferas de minoxiclina nas bolsas \geq 5	Raspagem	HbA1c	Diminuição da HbA1c em ambos os grupos; tratamento com minoxiclina é significativamente mais efetivo

Kiran et al/2005 (137)	22 Diabéticos tipo II e 22 não diabéticos com 31-79 anos; duração do estudo 3 meses	Raspagem e IHO	Nenhum tratamento	HbA1c; nível de glucose em jejum	Diminuição do HbA1c
Promsudhti et al/2005 (153)	27 Pacientes diabéticos e 25 não diabéticos com idades entre 55-80 anos; duração do estudo 3 meses	Tratamento periodontal mecânico e doxiciclina durante 15 dias	Nenhum tratamento	HbA1c e glicemia em jejum	Nenhuma associação entre o tratamento periodontal com o tratamento antimicrobiano adjuvante e mudanças no HbA1c
Janket et al/2005 (154)	456 Diabéticos tipo I e II; crianças e adultos; duração do estudo 25 anos	Raspagem e antibióticos	Nenhum tratamento	HbA1c	Diminuição da HbA1c em 0,66% dos pacientes diabéticos tipo II sem uso de antibiótico e 0,71% dos pacientes que não usaram antibiótico

Talbert et al/2006 (155)	25 Diabéticos tipo II com idades entre 16-64 anos; duração do estudo 3 meses	Raspagem	Não	HbA1c, glicemia em jejum, níveis de insulina no plasma	Tratamento não diminuiu os níveis de HbA1c
Schara et al/2006 (156)	10 Diabéticos tipo I com 38 anos; duração do estudo 12 meses	Raspagem e clorohexidina local	Nenhum tratamento	HbA1c	Diminuição do HbA1c após 3 meses de tratamento
Faria-Almeida et al/2006 (138)	10 Pacientes diabéticos e 10 não diabéticos com idades entre 35-70 anos; duração do estudo 6 meses	Raspagem	Raspagem	HbA1c	Diminuição significativo dos níveis de HbA1c
Jansson et al/2006 (87)	38 Diabéticos tipo II e 153 não	Nenhum tratamento	Não	HbA1c	O principal fator de risco para a DP severa nos

	diabéticos com 55 anos; duração do estudo 2 anos				pacientes diabéticos tipo II é o tabaco, no entanto, apresentaram uma diminuição do risco para a DP
Jones et al/2007 (157)	82 Diabéticos e 83 não diabéticos com 59 anos; duração do estudo 4 meses	Raspagem, doxiciclina 100 mg durante 14 dias; clorexidina durante os 4 meses	Cuidados habituais	HbA1c, uso de insulina	Terapia periodontal e sistêmica é efetiva no controlo da glicemia
Demmer et al/2008 (118)	9 Pacientes diabéticos tipo II com 25-74 anos; duração do estudo 20 anos	Nenhum tratamento	Não há grupo de controlo		Pacientes com DP avançada têm um maior risco de ter DM tipo II
Darré et al/2008 (136)	9 Estudos com 485 diabéticos tipo I e II; crianças e	Tratamento periodontal	Nenhum tratamento	HbA1c	Diminuição significativa dos níveis de HbA1c

	adultos				
Lamster et al/2008 (15)	Revisão sobre a diabetes <i>mellitus</i> tipo I e II; adultos e crianças; duração do estudo 6 anos		Nenhum tratamento		37/44 Estudos transversais e 7/7 estudos prospectivos mostraram a relação entre a DM e DP
Teeuw et al/2010 (139)	5 Estudos: 199 diabéticos tipo II e 183 não diabéticos; adultos e crianças; duração do estudo de 3 a 9 meses	Tratamento periodontal	Nenhum tratamento	HbA1c	Redução dos níveis de HbA1c foram observados nos dois estudos sem uso de antibiótico
Simpson et al/2011 (141)	Diabetes tipo I e II; pacientes com idades entre 18-	Tratamento periodontal com e sem	Nenhum tratamento	HbA1c	Há controle da glicemia após o tratamento

	80 anos	antibióticos, IHO			periodontal
Koromantzou et al/2011 (140)	30 Diabéticos tipo II e 30 não diabéticos com 40-75 anos; duração do estudo 6 meses	IHO; tratamento periodontal não cirúrgico a cada 7 dias	Profilaxia com ultrassons	HbA1c	Diminuição significativa dos níveis de HbA1c
Koromantzou/2012 (134)	30 Diabéticos tipo II e 30 não diabéticos com idades entre 40-75 anos; duração do estudo 6 meses	IHO; tratamento periodontal não cirúrgico a cada 7 dias	Profilaxia com ultrassons	HbA1c	Tratamento periodontal não cirúrgico efetivo nos pacientes com diabetes tipo II e PD severa ou moderada pois houve redução dos níveis de HbA1c; os resultados não são significativos nos pacientes com níveis séricos de marcadores inflamatórios

8 CONCLUSÃO

Após a revisão bibliográfica efetuada e a análise dos estudos feitos relativamente à diabetes *mellitus* vs doença periodontal podemos extrair as seguintes conclusões:

1. A doença periodontal caracteriza-se por uma patologia inflamatória que pode causar a destruição dos tecidos de suporte do dente e alguns estudos comprovam que a diabetes *mellitus* pode ser um dos fatores de risco para a evolução e progressão da doença.
2. Por sua vez, a diabetes *mellitus* é uma doença sistémica caracterizada pela ausência relativa ou absoluta de insulina e vários estudos comprovam que a DP também pode afetar o controlo metabólico da glicémia nestes doentes. Além disso, em vários estudos, comprovou-se que a prevalência e severidade da DP são maiores nos doentes diabéticos comparativamente aos doentes não diabéticos.
3. A terapia periodontal, associada ou não a antibióticos, impede a progressão da DP, permite a cicatrização dos tecidos e melhora o controlo metabólico permitindo a hemóstase da glicemia.
4. A doença periodontal e a diabetes *mellitus* estão inter-relacionadas entre si, numa relação bidirecional, através de mecanismos patofisiológicos que as caracterizam.
5. É importante a promoção da saúde oral nestes doentes e a aplicação de métodos preventivos para diminuir a incidência e/ou evolução da doença periodontal e outras patologias orais comuns da diabetes.

-
6. Estes doentes deverão ter acesso a um serviço de atendimento multidisciplinar com a interação entre as várias entidades médicas incluindo os médicos dentistas.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shlossman M, Knowler W, Pettitt D, Genco R. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc.* 1990 Oct 1;121(4):532–6.
2. Sousa A. Controlo metabólico nos doentes diabéticos: o que nos separa das recomendações atuais? *Rev Port Diabetes.* 1:11–3.
3. Cruz SC. Tratamento não farmacológico da diabetes tipo 2. *Rev Port Med Geral E Fam V 21 N 6 2005 Rev Port Clínica Geral [Internet].* 2005 Nov 1; Available from: <http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php?journal=rpmgf&page=article&op=view&path%5B%5D=10188>
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004 May 1;27(5):1047–53.
5. Silbernagl S, Lang F. *Fisiopatologia texto e atlas.* Porto Alegre: ARTMED; 2006.
6. Duarte R. *Autovigilância e métodos de avaliação do controlo metabólico do diabético. Diabetologia Clínica.* Lisboa: Lidel; 2002.
7. MOORE PA, ZGIBOR JC, DASANAYAKE AP. Diabetes: A growing epidemic of all ages. *J Am Dent Assoc.* 2003 Oct 1;134(suppl 1):11S–15S.
8. Alves C, Brandão M, Andion J, Menezes R, Carvalho F. Atendimento odontológico do paciente com diabetes mellitus: recomendações para a prática clínica. *Rev Científica Médica.* 2006;5(2):97–110.
9. Manfredi M, McCullough M, Vescovi P, Al-Kaarawi Z, Porter S. Update on diabetes mellitus and related oral diseases. *Oral Dis.* 2004 Jul 1;10(4):187–200.
10. VERNILLO AT. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc.* 2003 Oct 1;134(suppl 1):24S–33S.
11. Michael G. Newman, Henry H. Takei, Perry R. Klokkevold, Fermin A. Carranza. *Periodontia Clínica.* 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
12. Bruce L. Pihlstrom, Bryan S Michalowicz, Newell W Johnson. *Periodontal diseases. Seminar.* 2005;366.
13. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: A Two-Way Relationship*. *Ann Periodontol.* 1998 Jul 1;3(1):51–61.
14. Jan Lindhe, Thorkild Karring, Niklaus P. Lang. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral.* 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
15. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The Relationship Between Oral Health and Diabetes Mellitus. *J Am Dent Assoc.* 2008 Oct 1;139(suppl 5):19S–24S.

-
16. Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Periodontal Disease as a Complication of Diabetes Mellitus*. *Ann Periodontol*. 1998 Jul 1;3(1):20–9.
 17. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2007 Jun 1;44(1):127–53.
 18. Guyton. *Fisiologia Humana*. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988.
 19. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Jan 1;36(Supplement 1):S67–S74.
 20. Fanelli CG, Porcellati F, Rossetti P, Bolli GB. Glucagon: The effects of its excess and deficiency on insulin action. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2006 Mar 1;16:S28–S34.
 21. Israelian Z, Gosmanov NR, Szoke E, Schorr M, Bokhari S, Cryer PE, et al. Increasing the Decrement in Insulin Secretion Improves Glucagon Responses to Hypoglycemia in Advanced Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Nov 1;28(11):2691–6.
 22. Zhang F, Sjöholm Å, Zhang Q. Growth hormone signaling in pancreatic β -cells—Calcium handling regulated by growth hormone. *Spec Issue Endocr Asp Type II Diabetes Free Access Is Support Educ Grant NovoNordisk*. 2009 Jan 15;297(1–2):50–7.
 23. Raju B, Cryer PE. Loss of the Decrement in Intraislet Insulin Plausibly Explains Loss of the Glucagon Response to Hypoglycemia in Insulin-Deficient Diabetes: Documentation of the Intraislet Insulin Hypothesis in Humans. *Diabetes*. 2005 Mar 1;54(3):757–64.
 24. Soltesz G, Patterson C, Dahlquist G, EURODIAB Study Group. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*. 2007 Oct 1;8:6–14.
 25. Nagasawa T, Noda M. Relationship between periodontitis and diabetes - importance of a clinical study to prove the vicious cycle. *Intern Med*. 2010;(49):881–5.
 26. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: A randomized trial. *JAMA*. 2003 Apr 9;289(14):1799–804.
 27. Pereira C, Lourenço F, Castro P, Rola J, Jacquet J. A Diabetes mellitus e as suas complicações. *Relembrar para prevenir. Med Interna*. 1999;6(1):54–66.
 28. Marques AP de O, Arruda IKG de, Leal MCC, Espírito Santo ACG do. ENVELHECIMENTO, OBESIDADE E CONSUMO ALIMENTAR EM IDOSOS. *Rev Bras Geriatr E Gerontol*. 2007;10:231–42.
 29. Madeiro A, Bandeira F, Figueiredo C. A estreita relação entre diabetes e doença periodontal inflamatória. *Odontol Clin Cientif*. 2005;4(1):7–12.
 30. Philip D. Welsby. *História e exame clínico*. 2^a ed. Algés: euromédice; 2002.
-

-
31. Sagreira L. Diabetes no idoso. Diabetologia Clínica. Lisboa: Lidel; 2002.
 32. Alves M, Bastos M, Carvalheiro M, Carrilho F. Diabetes Mellitus e A1c: Importância das Variantes da Hemoglobina. A propósito de um caso clínico. Rev Port Diabetes. 2013;8(1):42–6.
 33. Kar P, Price P, Sawers S, Bhattacharya S, Reznick RH, Grossman AB. Insulinomas May Present with Normoglycemia after Prolonged Fasting but Glucose-Stimulated Hypoglycemia. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Dec 1;91(12):4733–6.
 34. Heller S. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. Diabetes research and clinical practice.
 35. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. Diabet Med. 2005 Jun 1;22(6):749–55.
 36. Ana Fagulha, Isaura Santos. Controlo glicémico e tratamento da diabetes tipo 1 da criança e adolescente em Portugal. Acta Médica Port. 2004;(17):173–9.
 37. Shalitin S, Phillip M. Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: A still unresolved problem in the era of insulin analogs and pump therapy. Diabetes Care. 2008 Feb 1;31(Supplement 2):S121–S124.
 38. Foster DW. Harrison's Principles of Internal Medicine. 2^a ed. United States of America: McGraw-Hill; 1998.
 39. Nassar PO, Walker CS, Salvador CS, Felipetti FA, Orrico SRP, Nassar CA. Lipid profile of people with Diabetes mellitus type 2 and periodontal disease. Diabetes Res Clin Pract. 2012 Apr 1;96(1):35–9.
 40. Maria de Fátima Ferreira Grillo, Maria Isabel Pinto Coelho Gorini. Caracterização de pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2. Rev Bras Enferm. 2007;60(1).
 41. Nassar H, Kantarci A, Van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. Periodontol 2000. 2007 Feb 1;43(1):233–44.
 42. Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Bermejo M, Miguel-Ángel Moles, Bascones-Hundain J, Meurman J-H. Periodontal disease and diabetes - Review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011;16(6):722–9.
 43. Sousa R, Castro R, Monteiro C, Silva S, Nunes A. O paciente odontológico portador de diabetes mellitus: uma revisão da literatura. Pesq Bras Odontoped Clin Integr João Pessoa. 2003;3(2):71–7.
 44. Neville BW. Patologia oral e maxilofacial. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
 45. Darwazeh A, MacFarlane T, McCuish A, Lamey P. Mixed salivary glucose levels and candidal carriage in patients with diabetes mellitus. J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol. 1991 Jul;20(6):280–3.

-
46. Pohjamo L, Knuuttila M, Tervonen T, Haukipuro K. Caries prevalence related to the control of diabetes. *Proc Finn Dent Soc.* 1988 Jan 1;84(4):247–52.
 47. Maskari A, Maskari M, Sudairy S. Oral manifestations and complications of Diabetes Mellitus. *SQU Med J.* 2011;11(2):179–86.
 48. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome: differential diagnosis. *Dermatol Ther.* 2002 Sep 1;15(3):287–91.
 49. Gorsky M, Silverman Jr. S, Chinn H. Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome: An open study of 130 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991 Aug;72(2):192–5.
 50. Collin H-L, Uusitupa M, Niskanen L, Koivisto A-M, Markkanen H, Meurman JH. Caries in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Jun 1;85(6):680–5.
 51. Mealey B, Rose L. Diabetes Mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* (15):135–41.
 52. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012 Jan 1;55(1):21–31.
 53. Rave K, Heise T, Pfützner A, Heinemann L, Sawicki PT. Impact of Diabetic Nephropathy on Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of Insulin in Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2001 May 1;24(5):886–90.
 54. Berlin I, Sachon C, Grimaldi A. Identification of factors associated with impaired hypoglycaemia awareness in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2005 Jun;31(3):246–51.
 55. Boulé NG, Weisnagel SJ, Lakka TA, Tremblay A, Bergman RN, Rankinen T, et al. Effects of Exercise Training on Glucose Homeostasis: The HERITAGE Family Study. *Diabetes Care.* 2005 Jan 1;28(1):108–14.
 56. Bell D. Insulin therapy in diabetes mellitus: how can the currently available injectable insulins be most prudently and efficaciously utilised? *Drugs.* 2007;67(13):1813–27.
 57. Steck A, Klingensmith G, Fiallo SR. Recent advances in insulin treatment of children. *Pediatr Diabetes.* 2007;8:49–56.
 58. Standl E, Füchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion agent in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2003;46 Suppl 1:M30–6.
 59. Duarte R, Nunes JS, Dores J, Medina J. Recomendações Nacionais sa SPD para o tratamento da hiperglicemia na Diabetes tipo 2. *Rev Port Diabetes.* 2013;8(1):4–29.
 60. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, Lifestyle, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *N Engl J Med.* 2001 Sep 13;345(11):790–7.

-
61. Clothier B, Stringer M, Jeffcoat MK. Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk and intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Jun 1;21(3):451–66.
 62. Rigueira I. *Fundamentos de Periodontia - morfologia, prevenção e terapêutica aplicada*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1996.
 63. Almeida RF, Pinho M, Lima C, Faria I, Santos P, Bordalo. Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. *Rev Port Clínica Geral*. 2006;(22):379–90.
 64. Alves C, Adion J, Brandão M, Menezes R. Mecanismos patogénicos da doença periodontal associada a diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51–7.
 65. Dias L, Piol S, Almeida C. Atual classificação das doenças periodontais. *UFE Rev Odontol*. 2006;B(2):59–65.
 66. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2004 Feb 1;34(1):9–21.
 67. Sheiham A, Netuveli GS. Periodontal diseases in Europe. *Periodontol 2000*. 2002 Apr 1;29(1):104–21.
 68. Genco RJ. Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases*. *J Periodontol*. 1996 Oct 1;67(10s):1041–9.
 69. Ali J, Pramod K, Tahir MA, Ansari SH. Autoimmune responses in periodontal diseases. *Autoimmun Rev*. 2011 May;10(7):426–31.
 70. Winkelhoff AJV, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol 2000*. 1996 Feb 1;10(1):45–78.
 71. Kinane D, Lappin D. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontol Scand*. 2001;59(3):154–60.
 72. Aldridge JP, Lester V, Watts TLP, 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 Apr 1;22(4):271–5.
 73. Oliver R, Tervonen T. Periodontitis and tooth loss: comparing diabetics with the general population. *J Am Dent Assoc*. 1993 Dec 1;124(12):71–6.
 74. Tan W., Tay FB., Lim L. Diabetes as a risk factor for periodontal disease: current status and future consideration. *Ann Acad Med*. 2006;35(8):571–81.
 75. Diana Correia, Gil Alcoforado, Paulo Mascarenhas. Influência da Diabetes Mellitus no desenvolvimento da Doença Periodontal. *Rev Port Estomatol Med Dentária E Cir Maxilofac*. 2010;51(3):167–76.
 76. Løe H. Periodontal Disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993 Jan 1;16(1):329–34.
 77. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the Science: Chronic Periodontitis and Systemic Health. *J Evid-Based Dent Pr*. 2012 Sep 1;12(3):20–8.
-

-
78. Yalda B, Offenbacher S, Collins JG. Diabetes as a modifier of periodontal disease expression. *Periodontol* 2000. 1994 Oct 1;6(1):37–49.
 79. Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease. *Int Dent J*. 2008 Aug 1;58(S4):S237–S243.
 80. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal Disease in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J Periodontol*. 1991 Feb 1;62(2):123–31.
 81. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus and Alveolar Bone Loss Progression Over 2 Years. *J Periodontol*. 1998 Jan 1;69(1):76–83.
 82. Sandberg GE, Sundberg HE, Fjellstrom CA, Wikblad KF. Type 2 diabetes and oral health: A comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000 Sep 1;50(1):27–34.
 83. Arrieta-Blanco J, Bartolomé-Villar B, Jiménez-Martínez E, Saavedra-Vallejo P, Arrieta-Blanco F. Dental problems in patients with diabetes mellitus (II): gingival index and periodontal disease. *Med Oral Organo Of Soc Espanola Med Oral Acad Iberoam Patol Med Bucal*. 2003;8(4):233–47.
 84. Endean C, Roberts-Thomson K, Wooley S. Anangu oral health: The status of the Indigenous population of the Anangu Pitjantjatjara lands. *Aust J Rural Health*. 2004 Jun 1;12(3):99–103.
 85. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and Periodontal Disease: A Case-Control Study. *J Periodontol*. 2005 Mar 1;76(3):418–25.
 86. Mealey BL, Oates TW. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontol*. 2006 Jul 24;77(8):1289–303.
 87. Jansson H, Lindholm E, Lindh C, Groop L, Bratthall G. Type 2 diabetes and risk for periodontal disease: a role for dental health awareness. *J Clin Periodontol*. 2006 Jun 1;33(6):408–14.
 88. 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 Jun 1;30(3):182–92.
 89. Borges-Yáñez SA, Irigoyen-Camacho ME, Maupomé G. Risk factors and prevalence of periodontitis in community-dwelling elders in Mexico. *J Clin Periodontol*. 2006 Mar 1;33(3):184–94.
 90. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, et al. Periodontal Disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1990 Aug 1;13(8):836–40.
 91. Taylor G. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):99–112.

-
92. Lu H, Yang P. Cross-sectional analysis of different variables of patients with non-insulin dependent diabetes and their periodontal status. *Int J Periodontics Restor Dent*. 2004;24(1):71–9.
 93. Rosing C, Haas A, Fiorini T. a prevenção no contexto da medicina periodontal. *Rev Periodontia*. 2007;17(2):60–6.
 94. Mealey B. Diabetes and periodontal diseases. *J Periodontal Res*. 1999;(70):935–49.
 95. Novaes Junior A, Gutierrez F, Novaes A. Periodontal disease progression in type II non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. Part I - probing pocket depth and clinical attachment. *Braz Dent J*. 1996;65–73.
 96. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2006 Jan 1;20(1):59–68.
 97. Garg A. Lipid-Lowering Therapy and Macrovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 1992 Oct 1;41(Supplement 2):111–5.
 98. Westfelt E, Rylander H, Biohmé G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics. *J Clin Periodontol*. 1996 Feb 1;23(2):92–100.
 99. Christgau M, Palitzsch K-D, 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 Feb 1;25(2):112–24.
 100. Pontes Andersen CC, Flyvbjerg A, Buschard K, Holmstrup P. Relationship Between Periodontitis and Diabetes: Lessons From Rodent Studies. *J Periodontol*. 2007 Jun 25;78(7):1264–75.
 101. Iacopino AM. Periodontitis and Diabetes Interrelationships: Role of Inflammation. *Ann Periodontol*. 2001 Dec 1;6(1):125–37.
 102. Taylor G, Borgnakke W. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis*. 2008 Apr 1;14(3):191–203.
 103. Wei P-F, Ho K-Y, Ho Y-P, Wu Y-M, Yang Y-H, Tsai C-C. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1 β in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. *J Periodontal Res*. 2004 Oct 1;39(5):287–93.
 104. Gonçalves D, Correa FOB, Khalil NM, De Faria Oliveira OMM, Orrico SRP. The effect of non-surgical periodontal therapy on peroxidase activity in diabetic patients: a case–control pilot study. *J Clin Periodontol*. 2008 Sep 1;35(9):799–806.
 105. Cianciola L, Park B, Bruck E, Mosovich L, Genco R. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc*. 1982 May 1;104(5):653–60.
 106. Hugoson A, Thorstensson H, Faltt H, Kuylenstierna J. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*. 1989 Apr 1;16(4):215–23.
-

-
107. Thorstensson H, Hugoson A. Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*. 1993 May 1;20(5):352–8.
 108. Tervonen T, Karjalainen K, Knuuttila M, Huumonen S. Alveolar bone loss in type 1 diabetic subjects. *J Clin Periodontol*. 2000 Aug 1;27(8):567–71.
 109. Orbak R, Tezel A, Canakçi V, Demir T. The influence of smoking and non-insulin-dependent diabetes mellitus on periodontal disease. *J Int Med Res*. 2002;(22):116–25.
 110. Chuang S-F, Sung J-M, Kuo S-C, Huang J-J, Lee S-Y. Oral and dental manifestations in diabetic and nondiabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2005 Jun;99(6):689–95.
 111. Ogunbodede E, Fatusi O, Kolawole K, Ajayi A. Oral health status in a population of Nigerian diabetics. *J Comtemp Dent Prat*. 2005;(6):75–84.
 112. Mattout C, Bourgeois D, Bouchard P. Type 2 diabetes and periodontal indicators: epidemiology in France 2002–2003. *J Periodontal Res*. 2006 Aug 1;41(4):253–8.
 113. Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Vastardis S, Delarosa RL, Pridjian G, Buekens P. Periodontal Disease Is Associated With Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *J Periodontol*. 2009 Nov 1;80(11):1742–9.
 114. Novak K, Taylor G, Dawson D, Ferguson 2nd J, Novak M. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: exploring the link in NHANES III. *J Public Heal Dent*. 2006;66(3):163–8.
 115. Mittas E, Erevnidou K, Koumantakis E, Papavasileiou S, Helidonis E. Gingival condition of women with gestational diabetes on a Greek island. *Spec Care Dent*. 26(5):214–9.
 116. Lalla E, Cheng B, Lal S, Tucker S, Greenberg E, Goland R, et al. Periodontal Changes in Children and Adolescents With Diabetes: A case-control study. *Diabetes Care*. 2006 Feb 1;29(2):295–9.
 117. 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 Apr 1;34(4):294–8.
 118. Demmer RT, Jacobs DR, Desvarieux M. Periodontal Disease and Incident Type 2 Diabetes: Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its Epidemiologic Follow-Up Study. *Diabetes Care*. 2008 Jul 1;31(7):1373–9.
 119. Sastrowijoto SH, van der Velden U, van Steenbergem TJM, Hillemans P, Hart AAM, de Graaff J, et al. Improved metabolic control, clinical periodontal status and subgingival microbiology in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 1990 Apr 1;17(4):233–42.
 120. guzman S, karima M. association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. *J Periodontal*. 2003 Aug;74(8).
 121. Kariskoski A, Murtomaa H. Periodontal treatment needs in a follow-up study among adults with diabetes in Finland. *Acta Odontol Scand*. 2003;(61):6–10.
-

-
122. Negishi J, Kawanami M, Terada Y, Matsushashi C, Ogami E, Iwasaka K, et al. Effect of lifestyle on periodontal disease status in diabetic patients. *J Int Acad Periodontol.* 2004;6(4):120–4.
 123. Peck T, Price C, English P, Gill G. Oral health in rural South African type 2 diabetic patients. *Trop Doct.* 2006 Apr 1;36(2):111–2.
 124. Ritchie CS. Obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2007 Jun 1;44(1):154–63.
 125. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: The Role of Tumor Necrosis Factor- α in a 2-Way Relationship. *J Periodontol.* 2003 Jan 1;74(1):97–102.
 126. Moore PA, Weyant RJ, Mongelluzzo MB, Myers DE, Rossie K, Guggenheimer J, et al. Type 1 Diabetes Mellitus and Oral Health: Assessment of Periodontal Disease. *J Periodontol.* 1999 Apr 1;70(4):409–17.
 127. SALVI GE, LAWRENCE HP, OFFENBACHER S, BECK JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000.* 1997 Jun 1;14(1):173–201.
 128. THORSTENSSON H, FALK H, HUGOSON A, KUYLENSTIERNNA J. Dental care habits and knowledge of oral health in insulin-dependent diabetics. *Eur J Oral Sci.* 1989 Jun 1;97(3):207–15.
 129. Katz J. Elevated blood glucose levels in patients with severe periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2001 Jul 1;28(7):710–2.
 130. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Severe Periodontitis and Risk for Poor Glycemic Control in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J Periodontol.* 1996 Oct 1;67(10s):1085–93.
 131. Thorstensson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol.* 1996 Mar;23(3 Pt 1):194–202.
 132. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, et al. Treatment of Periodontal Disease in Diabetics Reduces Glycated Hemoglobin. *J Periodontol.* 1997 Aug 1;68(8):713–9.
 133. 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 Apr 1;28(4):306–10.
 134. Koromantzios PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *J Periodontol.* 2012;83:3–10.
 135. Williams RC, Jr., Mahan CJ. PEriodontal disease and diabetes in young adults. *J Am Med Assoc.* 1960 Feb 20;172(8):776–8.
-

-
136. Darré L, Vergnes J-N, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab.* 2008 Nov;34(5):497–506.
 137. Kiran M, Arpak N, Ünsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005 Mar 1;32(3):266–72.
 138. Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and Metabolic Changes After Conventional Treatment of Type 2 Diabetic Patients With Chronic Periodontitis. *J Periodontol.* 2006 Apr 1;77(4):591–8.
 139. Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of Periodontal Treatment on Glycemic Control of Diabetic Patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010 Feb 1;33(2):421–7.
 140. Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA, et al. Effect of Non-Surgical Periodontal Therapy on C-Reactive Protein, Oxidative Stress, and Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 Levels in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Study. *J Periodontol.* 2011 May 31;83(1):3–10.
 141. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12(5).
 142. Miller LS, Manwell MA, Newbold D, Reding ME, Rasheed A, Blodgett J, et al. The Relationship Between Reduction in Periodontal Inflammation and Diabetes Control: A Report of 9 Cases. *J Periodontol.* 1992 Oct 1;63(10):843–8.
 143. Rodrigues DC, Taba M, Novaes AB, Souza SLS, Grisi MFM. Effect of Non-Surgical Periodontal Therapy on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Periodontol.* 2003 Sep 1;74(9):1361–7.
 144. O’Connell PAA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, et al. Effects of Periodontal Therapy on Glycemic Control and Inflammatory Markers. *J Periodontol.* 2008 May 1;79(5):774–83.
 145. Júnior Novaes A, Macedo G, Andrade P. Inter-relação doença periodontal e diabetes mellitus. *Rev Periodontia.* 2007;17(2):39–44.
 146. Bharti P, Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Kobayashi H, Takeuchi Y, et al. Periodontal treatment with topical antibiotics improves glycemic control in association with elevated serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Obes Res Clin Pr.* 2013 Mar 1;7(2):e129–e138.
 147. Wolf J. Dental and periodontal conditions in diabetes mellitus. A clinical and radiographic study. *Proc Finn Dent Soc.* 1977;73:1–56.
 148. Seppälä B, Ainamo J. A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1994 Mar;21(3):161–5.
-

-
149. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to Periodontal Therapy in Diabetics and Smokers. *J Periodontol.* 1996 Oct 1;67(10s):1094–102.
 150. Smith GT, Greenbaum CJ, Johnson BD, Persson GR. Short-Term Responses to Periodontal Therapy in Insulin-Dependent Diabetic Patients. *J Periodontol.* 1996 Aug 1;67(8):794–802.
 151. Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, et al. The Effect of Antimicrobial Periodontal Treatment on Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha and Glycated Hemoglobin Level in Patients With Type 2 Diabetes. *J Periodontol.* 2001 Jun 1;72(6):774–8.
 152. Skaleric U, Schara R. Periodontal treatment by Arestin and its effects on glycemic control in type 1 diabetes patients.
 153. Promsudhti A, Pimapansri S, Deerochanawong C, Kanchanasavita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *Oral Dis.* 2005;(11):293–8.
 154. 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.* 84th ed. 2005;1154–9.
 155. Talbert J, Elter J, Jared HL, Offenbacher S, Southerland J, Wilder RS. The effect of periodontal therapy on TNF-alpha, IL-6 and metabolic control in type 2 diabetics. *J Dent Hyg.* 2006;80–7.
 156. Schara R, Medvescek M, Skaleric U. Periodontal disease and diabetes metabolic control: a full-mouth disinfection approach. *Int Acad Periodontol.* 8th ed. 2006;61–6.
 157. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, et al. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol.* 2007 Jan 1;34(1):46–52.
