

MARINA PASSARELLA DESJARDINS

**Inter-relação entre Diabetes Mellitus e Doença
Periodontal.**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, como requisito para obtenção do Título de Especialista em Periodontia.

PIRACICABA
2011

MARINA PASSARELLA DESJARDINS

**Inter-relação entre Diabetes Mellitus e Doença
Periodontal.**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, como requisito para obtenção do Título de Especialista em Periodontia.

Orientador: Drº Mauro Pedrine Santamaria

PIRACICABA
2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

Bibliotecária: Elis Regina Alves dos Santos – CRB-8ª / 8099

D461i Desjardins, Marina Passarella.
Inter-relação entre diabetes mellitus e doença periodontal /
Marina Passarella Desjardins. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2011.
49f.

Orientador: Mauro Pedrine Santamaria.
Monografia (Especialização) – Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Periodontia. 2. Periodontite. 3. Fator de risco. I.
Santamaria, Mauro Pedrine. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(eras/fop)

Dedico este trabalho à minha família,
que sempre apoiou todas as minhas
escolhas na vida profissional e
pessoal.

Agradecimentos

Aos professores Antônio Wilson Sallum, Enilson A. Sallum, Márcio Z. Casati, Francisco Humberto N. Júnior, Edwil, Vinícius pelos ensinamentos importantes para minha formação como especialista, mas também pelas experiências de vida e conselhos de amigos divididos com todos os alunos;

Aos alunos de pós-graduação Hugo Felipe do Vale, Mauro P. Santamaría, Maria Fernanda, Lucas Queiroz, Lucas Moura, por todo o incentivo, ensinamento e ajuda prestada durante estes dois anos;

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, onde tive a oportunidade de dar um importante passo na minha vida profissional, desde minha formação no curso de graduação e agora no curso de especialização;

Ao Dr^o. Mauro Pedrine Santamaría, que prestou preciosas informações e orientações para a realização deste trabalho.

Aos meus amigos de curso pelos bons momentos compartilhados nesses dois anos;

As minhas amigas desde a época de graduação Amanda, Ana Paula e Marília;

À todas as pessoas que participaram direta ou indiretamente, contribuindo para a realização deste trabalho.

RESUMO

O Diabetes mellitus é uma desordem metabólica de um grupo clinicamente e geneticamente heterogêneos, manifestado por altos níveis de glicose no sangue. A hiperglicemia pode ser o resultado de uma deficiência na produção de insulina produzidas pelas células β do pâncreas e/ou a resistência da ação da insulina pelos tecidos corporais.

Esta doença crônica tem sido um assunto de interesse na inter-relação entre condição sistêmica e saúde oral. A diabetes é uma das mais bem documentadas condições que estão intimamente ligadas às doenças periodontais, podendo alterar a iniciação, progressão e resposta aos tratamentos das mesmas, assim como existem relatos na literatura que demonstram que presença de doenças periodontais podem prejudicar o controle metabólicos do diabetes mellitus.

O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão de literatura sobre a inter-relação do diabetes mellitus com a doença periodontal, assim como descrever as diferentes propostas de terapia periodontal para os pacientes portadores dessa desordem e manutenção da saúde periodontal nesses indivíduos.

Palavras chave: diabetes mellitus, doença periodontal, terapia periodontal

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a clinically and genetically heterogeneous group of metabolic disorders manifested by abnormally high levels of glucose in the blood. The hyperglycemia is the result of a deficiency of insulin secretion caused by pancreatic β – cell dysfunction or of resistance to the action of insulin in liver and muscle, or a combination of these (Mealey & Oates, 2006).

This chronic disease has been an emerging interest in the relationship between systemic conditions and oral health. Diabetes is one of the best documented conditions that have been closely linked with periodontal disease, and the treatment implications in the management of the periodontal disease, like the diabetes care (Tan *et al.*, 2006)

The aim of this study was to introduce a review about types of diabetes mellitus and its interrelationship with periodontal disease, as well as the different offers of periodontal therapy for the metabolic disease control and periodontal health support.

Key Words: Diabetes mellitus, periodontal disease, periodontal therapy

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUÇÃO E PROPOSIÇÃO	9
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Diabetes Mellitus	13
2.2 Diabetes Mellitus e Doença Periodontal	19
2.3 Duração e Complicação da Diabetes Mellitus	22
2.4 Severidade da doença e Grau de controle metabólico	22
2.5 Idade	24
2.6 Diabetes e tratamento Periodontal	25
3. DISCUSSÃO	36
4. CONCLUSÃO	41
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1. INTRODUÇÃO E PROPOSIÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença caracterizada por um desequilíbrio metabólico, proveniente de uma alteração na tolerância à glicose e deficiência na metabolização de lipídios e carboidratos (American Academic Periodontology, 2000), resultando em hiperglicemia. A hiperglicemia se desenvolve em decorrência de um defeito de secreção de insulina ou ação alterada da insulina (Mealey & Oates, 2006), apresentando a clássica tríade de sintomas: poliúria (urina excessiva), polidipsia (sede excessiva) e polifagia (fome excessiva). Este quadro de hiperglicemia promove uma diurese osmótica, guiando, assim, para a poliúria. O aumento da urina leva a uma perda de glicose, água e eletrólitos, com conseqüente polidipsia. Uma hipotensão postural pode estar secundariamente presente, diminuindo o volume de plasma e uma fraqueza pode ocorrer como resultado da perda de potássio e catabolismo de proteínas no músculo (Soskolne & Klinger, 2001; Mealey & Ocampo, 2007). Baseada nestas condições, o diabetes mellitus pode ser classificado em dois tipos: Tipo 1, anteriormente chamada de diabete insulino-dependente. Os pacientes deste tipo apresentam uma produção deficiente ou inexistente de insulina em decorrência da morte das células β do pâncreas, geralmente causadas pelo próprio sistema imune dos pacientes, sendo estes dependentes de insulina exógena para sobreviverem; Tipo 2, anteriormente chamado de não insulino-dependente. Os pacientes que se enquadram neste tipo, frequentemente são obesos e a tolerância à glicose pode ser controlada através do controle da dieta e do peso (American Academic Periodontology, 2000, Kawamura *et al.* 2001, Aren *et al.* 2003) e apresentam deficiência na molécula de insulina ou alteração no receptor de superfície celular, gerando uma deficiência na função da insulina (American Academic Periodontology, 2000, Taylor 2001).

Pacientes diabéticos com hiperglicemia crônica, apresentam maiores complicações sistêmicas. A elevação crônica da glicose no sangue traz como conseqüências disfunções e danos importantes em diversos órgãos como olhos, fígado, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos (American Academic Periodontology 2000, American Diabetes Association 2006). Essa condição também está associada com o aumento da susceptibilidade a infecções bucais,

tais como a periodontite (Taylor *et al.* 1998). Segundo Carranza (1978), condições sistêmicas desfavoráveis condicionam a uma baixa resistência do hospedeiro à virulência do agente agressor, acarretando em uma evolução mais rápida da doença periodontal e podendo levar a dificuldades na resposta terapêutica. Quanto maior o tempo de duração do diabetes, sugere-se que maior será a severidade da doença periodontal e perda de inserção (Ternoven & Oliver 1993). Em estudo de metanálise, Papapanou (1996) sugere uma associação significativa entre diabetes e periodontite, sendo que a diabetes pode aumentar o risco de uma destruição periodontal ao longo do tempo. Esta correlação entre duração do diabetes e perda de inserção periodontal e progressão da destruição periodontal é semelhante para outras complicações como nefropatia, retinopatia e doenças vasculares (Soskolne & Klinger 2001).

Relatos de estudos epidemiológicos, como Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, nos Estados Unidos, mostram que a prevalência de doença periodontal em pacientes diabéticos é duas vezes maior do que em não diabéticos (12,5% versus 6,3%). Nelson *et al.* (1990) e Emerich *et al.* (1991) em estudos seccionais com índios da tribo Pima, também demonstraram maior prevalência de doença periodontal em indivíduos diabéticos tipo 2, quando comparados com não diabéticos.

Quanto à influência do controle metabólico na prevalência e severidade da doença periodontal, Taylor *et al.* (1998) e Seppala *et al.* (1994) relataram que um pobre controle glicêmico em pacientes diabéticos, pode estar associado com um crescente aumento do risco de perda de inserção periodontal e perda de osso alveolar ao longo do tempo. Ternoven & Karjalainen (1997) relataram que pacientes com diabetes tipo 1 pouco controlados apresentam maior prevalência de doença periodontal quando comparados com pacientes diabéticos tipo 2 e não diabéticos.

Os mecanismos que visam explicar a associação entre diabetes e a doença periodontal sugerem que pacientes diabéticos apresentam redução na função dos leucócitos polimorfonucleares e na quimiotaxia, redução na síntese de colágeno pelos fibroblastos gengivais e de glicosaminoglicanos, aumentando a atividade de collagenase do fluído crevicular, resultando em perda de fibras periodontais e perda de suporte ósseo alveolar (Iacono *et al.* 1985, Collen *et al.* 1998) e formação de produtos finais avançados da glicosilação (advanced

glycation endproducts (AGEs)), nos quais podem se ligar a receptores de macrófagos e monócitos resultando em aumento da secreção de fator de necrose tumoral – α (TNF- α) e interleucina 1 β (IL - 1 β) (Lalla *et al.* 2000, Donahue & Wu 2001, Grossi *et al.* 2001). Estes mecanismos sugerem uma alteração na resposta de defesa do hospedeiro, apresentando uma deficiência na cicatrização e resposta inflamatória exagerada. Pacientes com diabetes mellitus apresentam uma maior susceptibilidade para infecções agudas e condições inflamatórias, as quais aumentam o nível de glicose e a utilização de insulina, além de promover complicações no controle metabólico da diabetes. Este fator é de grande importância, já que pacientes diabéticos com pobre controle glicêmico, podem apresentar maiores riscos para o desenvolvimento de complicações, como lesões oculares e vasculares (Miller *et al.*, 1992). A doença periodontal em pacientes diabéticos provoca uma alteração no metabolismo endocrinológico, conduzindo para uma dificuldade no controle de açúcar no sangue e para o aumento da resistência à insulina (Wah *et al.*, 2006). O tratamento e controle da condição periodontal, é de extrema importância, já que facilita o controle metabólico dos pacientes com diabetes (Smith *et al.*, 1996).

Como proposta terapêutica a ser utilizada, Jones & O`Leary (1978) relataram que o procedimento de raspagem e alisamento radicular é um procedimento terapêutico para o tratamento da doença periodontal inflamatória crônica, tendo como objetivo, através da remoção de depósitos e toxinas bacterianas, cemento e dentina contaminada, promover uma superfície biologicamente compatível com saúde.

A associação da terapia mecânica não-cirúrgica (raspagem e alisamento radicular) com o uso de antimicrobianos sistêmicos, como a tetraciclina, tem demonstrado efeitos positivos na condição periodontal, levando a um aumento nos níveis de inserção periodontal e a uma redução dos sintomas locais da doença (Martorelli *et al.*, 1993, Llambés *et al.*, 2005), além de promoverem um efeito positivo no controle do metabolismo da glicose (Taylor 2001, Grossi *et al.*, 1997).

Baseado no que foi acima mencionado, a proposta deste trabalho é revisar a literatura quanto a inter-relação existente entre o diabetes mellitus e as doenças periodontais dando ênfase a influência do diabetes mellitus na etiologia das

doenças periodontais e aos resultados das terapêuticas periodontais feitas nos diabético.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus é uma desordem metabólica crônica de um grupo clinicamente e geneticamente heterogêneo, associado à deficiência relativa ou absoluta de insulina, promovendo alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, e por alterações microvasculares específicas, macrovasculares e neuropáticas (Dib *et al.*, 1992; Wajchenberg *et al.*, 1992). A insulina é o hormônio regulador primário para a homeostasia da glicose e sua produção e secreção estão diretamente relacionados com a ingestão de alimentos, permitindo que a glicose do sangue entre para os tecidos alvo onde será utilizada para produção de energia. Quando o nível de glicose no sangue se encontra elevado, denomina-se um quadro de hiperglicemia, o qual é resultante de uma deficiência na secreção da insulina causada pela disfunção das células β do pâncreas ou resistência da ação da insulina no fígado e músculos, ou a combinação deles. Os sintomas crônicos da hiperglicemia incluem poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso (American Diabetes Association 2006; Mealey & Ocampo, 2007).

A nova classificação do diabetes está baseada na fisiopatologia subjacente nos tipos da doença e não nos tipos de tratamento. As formas mais comuns de diabetes compreendem o diabetes mellitus tipo I ou insulino-dependente (IDDM), e o diabetes mellitus tipo II ou não insulino-dependente (NIDDM), (Douglas, 1988). Outras formas de diabetes podem ocorrer como a gestacional, que ocorre durante a gravidez e geralmente se resolve após o parto, diabetes transitória devido ao uso de medicamentos e outras relacionadas a defeitos genéticos nas células do pâncreas e síndromes genéticas (Mealey & Ocampo, 2007).

O diabetes mellitus tipo I ou insulino-dependente (sinônimos anteriores: diabetes juvenil, ou com início no crescimento, com tendência a cetose ou instável) é a forma mais grave de diabetes e a menos freqüente (5% a 10% do total). Seu início ocorre frequentemente na infância ou juventude (antes dos 30 anos de idade), embora possa ocorrer também em idades mais avançadas, no

geral de maneira súbita e comumente afetando pessoas que estão em seu peso ideal. A ausência da produção de insulina endógena torna os diabéticos tipo I dependentes de insulina exógena. (Mealey & Ocampo, 2007). A manifestação do diabetes tipo I é precedido por um período subclínico variável, no qual ocorre uma destruição seletiva auto-imune e progressiva das células β , resultando em uma deficiência absoluta de insulina. Por ocasião dos primeiros sinais clínicos desta doença, mais de 90% das células β já foram destruídas, permanecendo ainda uma secreção residual deste hormônio. Em sua fase permanente, o diabetes se torna instável com insuficiência total das células β , período no qual o paciente depende completamente da insulina exógena para sobreviver. (American Diabetes Association 2005,2006; Douglas, 1988; Torres &Rodrigo, 1992; Dib *et al.*, 1992).

Vários marcadores estão disponíveis para detectar o risco ou auxiliar no diagnóstico do diabetes tipo I, incluindo anticorpos para as ilhotas de células pancreáticas, insulina, ácido glutâmico-descarboxilase e tiroxina fosfatase. Um ou mais desses marcadores podem detectar de 85% a 90% dos casos os pacientes com diabetes tipo I no momento do diagnóstico inicial, porém alguns pacientes com diabetes tipo I não tem sua etiologia definida (Bingley *et al.*, 1997).

O diabetes tipo II (sinônimos anteriores: diabetes adulto, diabetes estável, ou diabetes com resistência a cetose) é a forma mais freqüente de diabetes Mellitus primária (90% a 95% do total). A mais alta prevalência e incidência do diabetes tipo II ocorre nos Estados Unidos e é encontrada na população de Índios Pima do Arizona, em que quase 50% dos indivíduos entre 30 e 65 anos têm a doença (Nelson *et al.*, 1990). Geralmente esse tipo de diabetes tem início insidioso após os 40 anos de idade e sua prevalência aumenta progressivamente com o envelhecimento, aumento de peso, falta de atividade física e gravidez, e pode estar associada à predisposição genética. No entanto, o estudo da genéticas desse tipo de diabetes é complexo e ainda não está definido. Cerca de 60% a 90% dos pacientes são obesos e podem ter um aumento na porcentagem de gordura distribuída, predominantemente, na região abdominal, o que levou a divisão deste tipo de diabetes em duas subclasses: com e sem obesidade. A obesidade predispõem a este tipo de diabetes pelo fato de as células β se tornarem, nestas condições, menos responsivas à estimulação da glicemia aumentada, sendo que também, na presença de obesidade, ocorre uma

diminuição acentuada no número de receptores insulínicos das células alvo em todo organismo, fato este que justifica os obesos necessitarem de quantidades aumentadas de insulina em relação às pessoas não obesas para exercerem os mesmos efeitos metabólicos. A fisiopatologia do diabetes tipo II é diferente do tipo I. Sua etiologia específica não é conhecida e a destruição auto-imune das células β não ocorre. Os indivíduos neste grupo não são insulino-dependentes, nem propensos à cetose, porém, eventualmente, os pacientes podem requerer insulino-terapia para correção da hiperglicemia, ou apresentar cetose, como durante infecções ou estresse (Douglas, 1998; Torres & Rodrigo, 1992, Dib *et al.*, 1992; Bergman & Ader, 2000; Mealey & Ocampo, 2007)

O diabetes do tipo II é caracterizado por três anormalidades principais: 1) resistência periférica à insulina, particularmente no músculo; 2) secreção deficiente de insulina pancreática; 3) aumento da produção de glicose pelo fígado. O efeito clínico dessas desordens é igual ao tipo I, denominado hiperglicemia. Embora o pâncreas produza insulina, a presença de resistência à insulina impede o transporte de glicose nas células dos tecidos, causando a hiperglicemia. (American Diabetes Association 2005, 2006; Rhodes, 2005; DeFronzo *et al.*, 1991).

O diabetes gestacional pode desenvolver-se durante o primeiro trimestre de gestação e o tratamento adequado tende a reduzir a morbidade pré-natal. O aumento do diabetes gestacional é visto em mulheres acima do peso, com mais de 25 anos de idade, com história de diabetes na família e são membros de grupos étnicos com níveis mais altos de prevalência de diabetes tipo II (afro-americanos, hispânicos e índios americanos). O diabetes gestacional aumenta significativamente a morbidade perinatal e a mortalidade, assim como aumento o risco para cesarianas. Mulheres com esse tipo de diabetes apresentam aumento na frequência de desordens hipertensivas, além disso, a diabetes gestacional aumenta o risco para anormalidades fetais congênitas, partos prematuros, macrossomia, hipoglicemia síndrome de estresse respiratório, e hipocalcemia. Após o parto, as pacientes com diabetes gestacional são re-classificadas como diabéticas ou normoglicêmicas. (Kjos & Buchanan, 1999; Guthmiller *et al.*, 2001; Mealey & Ocampo, 2007).

Outra forma relacionada com a manifestação do diabetes é a presença de alterações no pâncreas, incluindo pancreatite, traumas, infecções, calcificações

ou fibroses pancreáticas, pancreatectomias e carcinomas pancreáticos, ou com o uso de medicamentos como glucocorticóides. Após longo período de ingestão desses medicamentos, o paciente pode começar a manifestar recorrentes episódios de pancreatite, podendo desenvolver diabetes tipo II devido ao uso exagerado de medicamentos. Estes medicamentos, como pentamidina e α -interferon, afetam a secreção de insulina, aumentando a resistência à insulina ou causam um prejuízo permanente nas células β do pâncreas. Os pacientes que fazem uso desses medicamentos, precisam ser reavaliados quanto ao uso de medicamentos e sua hiperglicemia deve ser tratada adequadamente. Assim como os medicamentos, as alterações hormonais como hormônio de crescimento, cortisol, glucagon, epinefrina, também podem agir como ação antagonista da insulina (American Diabetes Association 2005; Mealey & Ocampo, 2007).

A deficiência na secreção de insulina, quer por deficiência na secreção ou por redução da sua ação em tecidos alvo, ambas as alterações resultam em hiperglicemia e em outros distúrbios metabólicos que, se não corrigidos, determinam na evolução do diabetes Mellitus as chamadas complicações de caráter agudo ou crônico (American Diabetes Association 2005, 2006).

Dentre as complicações agudas destacam-se a cetoacidose, como consequência de acentuadas alterações no metabolismo de lipídeos, e a hipoglicemia, cujas causas mais comuns são a dose excessiva de insulina, omissão ou retardo de refeições, exercícios físicos exagerados e erro na técnica de aplicação de insulina. Quando não controladas a tempo, estas complicações podem levar ao coma diabético ou até mesmo ao óbito do paciente (Guyton, 1989, Wajchenberg *et al.*, 1992; Mealey & Ocampo, 2007; Cryer *et al.*, 2003).

Além do desequilíbrio no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídeos, os pacientes diabéticos podem apresentar as chamadas complicações crônicas microvasculares e macrovasculares, constituindo-se de alterações vasculares e neurológicas. Essas complicações são a maior causa da alta morbidade e mortalidade do diabetes. O paciente diabético apresenta um risco aumentado para deficiência visual ou cegueira, deficiência renal, amputação das pernas, acidente vascular cerebral (AVC) e infarto do miocárdio. (American Diabetes Association 2005, 2006; Skyler, 1992).

As alterações nos vasos de grande calibre, denominadas por macroangiopatias, caracterizam-se por aterosclerose acelerada, ocorrendo principalmente nas artérias coronárias, cerebrais e periféricas das extremidades inferiores. Quando ocorrem em vasos de pequeno calibre, como arteríolas e capilares, são denominadas microangiopatias, sendo muito incidentes na retina (retinopatia diabéticas) e rins (nefropatia diabéticas) (Skyler, 1992; Langer *et al.*, 1992).

As manifestações neurológicas do diabetes Mellitus atingem o sistema nervoso periférico e o sistema nervoso autônomo. As neuropatias periféricas manifestam sintomas como parestesias e/ou dores, podendo apresentar até mesmo comprometimento sensitivo, motor e tróficos graves que podem resultar em invalidez (Saraiva, 1992).

O fator etiológico comum a todas as complicações crônicas do diabetes mellitus é a hiperglicemia crônica. Entretanto, o surgimento de complicações graves em pacientes com diabetes leve, assim como a ausência de complicações em pacientes diabéticos de longa duração, independente do controle glicêmico, sugerem que a patogênese das complicações do diabetes seja multifatorial com envolvimento genético e metabólico (Skyler, 1992; Wajchenberg, 1992)

Quando os valores da glicemia ultrapassam a capacidade máxima de reabsorção tubular renal de glicose, surge a glicosúria. A perda urinária de glicose tem um efeito diurético osmótico, ocasionando a poliúria. Com a diurese aumentada, perde-se muito líquido e altera-se a volemia, o que estimula o centro da sede pela excitação dos osmo e volume receptores e provoca a polidipsia. A partir do momento em que o indivíduo não consegue compensar as perdas líquidas urinárias, surge a desidratação. Simultaneamente, a perda excessiva de calorias (glicose), pela urina, leva ao emagrecimento, apesar da polifagia decorrente da exagerada sensação de fome, devido à falta de estímulos do centro da saciedade hipotalâmico pela glicose (Douglas, 1988, Guyton, 1989, Dib *et al.*, 1992).

Para o diagnóstico de diabetes mellitus, o teste mais confiável e aceito para um correto diagnóstico é a medida de glicose plasmática de jejum, o qual representa as vantagens de ser bastante reprodutível no dia-a-dia e de não ser apreciavelmente comprometido pela idade ou atividade física e apenas minimamente pelo nível de ingestão calórica, requerendo de 10 a 16 horas de

jejum, sendo que o valor desejável de glicemia em jejum a ser obtido deve ser menor que 130mg/dl, porém maior que 70mg/dl. Em qualquer situação deve-se evitar a hipoglicemia (Wajchenberg *et al.*, 1992; Torres & Rodrigo, 1992).

Outro exame laboratorial para o monitoramento do diabetes mellitus é o teste de hemoglobina glicada ou glicosilada (HbA1c), sendo que este representa uma média do estado de controle glicêmico do paciente nos últimos 2-3 meses. O nível de HbA1c é um importante parâmetro utilizado ao se avaliar a influência da terapia periodontal na diabetes, cujo nível de controle desejado é de HbA1c <7%, sendo que alguns grupos de pacientes como idosos e adolescentes podem apresentar um limite superior um pouco mais alto (Koro *et al.*, 2004; Rohlfing *et al.*, 2002; Davidson *et al.*, 2000).

Os elementos fundamentais no tratamento do paciente com diabetes, consistem em um bom controle da dieta, exercícios físicos regulares e uma terapia farmacológica (Mealey & Ocampo, 2007)

Para um bom controle da dieta, o paciente diabético deve seguir metas que incluem a redução de peso, uma melhora no controle glicêmico com taxas de glicose no sangue na média normal e um controle lipídico. As proporções aceitáveis de carboidratos, proteínas e graxos deve ser em torno de 55 a 60%, 10 a 20% e 30% respectivamente. Intervenções na dieta podem reduzir a probabilidade de desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares, melhorando a qualidade de vida (Mealey & Ocampo, 2007; Sheard *et al.*, 2004; Franz *et al.*, 2003).

Exercício físico regular é um componente importante no tratamento da diabetes por promoverem diversos benefícios como a redução de peso, diminuição de problemas cardiovasculares e uma melhora na capacidade de funcionamento físico. Uma intensidade moderada de exercícios está associada a uma queda na taxa de glicemia, assim como aumenta a sensibilidade à ação da insulina, melhorando a oxidação dos substratos, aumentando as reservas de glicogênio muscular, aumentando a captação de aminoácidos e o consumo máximo de oxigênio. Porém, em um paciente mal controlado pode agravar a situação e em casos extremos pode resultar em cetoacidose (Mealey & Ocampo, 2007; Wajchenberg *et al.*, 1992).

Entre a terapia farmacológica, os medicamentos utilizados incluem os agentes orais e a insulina. Os agentes orais são indicados aos pacientes que não

respondem bem a um programa de dieta e exercícios regulares e que conservam reserva funcional de insulina. Já a insulina é indispensável ao tratamento dos diabéticos do tipo I (IDDM) e diabéticos do tipo II (NIDDM) podem requerer insulina em combinação com agentes orais. O esquema de tratamento e a dose devem adequar-se às características de cada paciente. (Mealey & Ocampo, 2007; Torres & Rodrigo, 1992).

2.2 Diabetes mellitus e Doença Periodontal

Diabetes mellitus e doença periodontal são duas doenças crônicas relativamente comuns. Ambas as condições podem produzir incapacidade e especialistas têm assumido que estas doenças estão ligadas biologicamente. A presumida ligação entre diabetes e periodontite é considerada um suporte para o aumento susceptível de pessoas com diabetes mellitus e muitos tipos de infecções (Kaslow, 1985; Wilson, 1991).

O desenvolvimento da periodontite é dependente de inúmeros fatores, tais como fatores microbiológicos, fatores de risco genético e fatores de risco adquiridos. 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 de 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 (Tan *et al.*, 2006).

Estudos epidemiológicos com grandes populações estabeleceram claramente que o diabetes é um fator de risco pra a doença periodontal (Yalda *et al.*, 1994; Grossi *et al.*, 1994; Papapanou, 1996; Soskolne & Klingler, 2001;

Mealey & Oates, 2006). De acordo com Taylor *et al.* (1998), a presença de diabetes aumenta a prevalência, incidência e severidade da doença periodontal.

Nelson *et al.* (1990) após análise epidemiológica em índios Pima, também 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.

As complicações relacionadas com o diabetes estão relacionadas com alterações estruturais nos tecidos afetados, como alterações no metabolismo de lipoproteínas e na glicosilação não enzimática das proteínas. As alterações no metabolismo dos lipídeos podem provocar efeitos amplos nas funções celulares. A oxidação da LDL nos pacientes hiperglicêmicos pode aumentar o estresse oxidativo e induzir a quimiotaxia de monócitos/macrófagos nos tecidos afetados. Uma vez localizados nos tecidos afetados, a LDL oxidada pode levar a alterações na adesão celular, assim como ao aumento de fatores quimiotáticos, citocinas e fatores de crescimento, o que pode levar a um aumento da espessura na parede dos vasos, formação de ateromas e microtrombos nos grandes vasos, alterações nas funções endoteliais e aumento da permeabilidade na microvascularização (Iacopino, 2001; Lalla *et al.*, 2001).

Pacientes diabéticos com hiperglicemia constante, sofrem acúmulos, nos tecidos, incluindo no periodonto, de altos níveis de proteínas glicadas irreversíveis, chamadas de produtos finais avançados da glicosilação (AGEs). Os AGEs são a primeira ligação entre numerosas complicações da diabetes, uma vez que ele induz marcadas alterações nas células e componentes da matriz extracelular. Essas alterações, incluindo um funcionamento celular endotelial anormal, crescimento capilar e proliferação de vasos, podem ocorrer no periodonto de pessoas com diabetes (Wautier & Guillausseau, 1998; Seppala *et al.*, 1997). A formação de AGEs começa com a ligação da glicose com os grupos amino das proteínas para formar uma base Schiffin estável aduzida. Por meio de um rearranjo químico lento, esses produtos são convertidos em glicose-proteína aduzida estável, mas ainda reversível, conhecido como Amadouri produto. Assim, enquanto esses produtos da glicosilação aumentam quando o nível de glicose são elevados, um retorno a glicemia normal resulta na sua reversão e eles não se acumulam nos tecidos. Com a manutenção da hiperglicemia, os Amadouri produtos tornam-se altamente estáveis e formam AGEs. Como os AGEs são

irreversíveis, uma vez formados, mantêm-se ligados às proteínas por todo período de vida dessas. Assim, mesmo que a glicemia seja corrigida, o nível de AGEs nos tecidos afetados não volta ao normal (Lalla *et al.*, 2001; Lammster & Lalla, 2001). Esses AGEs formados alteram a função de numerosos componentes da matriz extracelular, afetando a estabilidade do colágeno e a integridade vascular (Tan *et al.*, 2006).

O AGE forma com o colágeno os principais componentes da matriz extracelular. Uma vez formados, os AGEs causam aumento da ligação cruzada do colágeno, levando à formação de macromoléculas de colágeno altamente estáveis e resistentes à degradação enzimática normal e as modificações que ocorrem no tecido, causando acúmulo de proteínas nas áreas afetadas. Na parede dos vasos sanguíneos, o AGE formado acumula colágeno, ocorre espessamento da parede do vaso e estreitamento da sua luz. Os receptores para AGEs são conhecidos como RAGE (receptor para AGE) e tem sido identificado na superfície das células lisas, células endoteliais, neurônios, monócitos/macrófagos. A hiperglicemia resulta em aumento da expressão dos RAGE e a interação AGE/RAGE.

O efeito sobre as células endoteliais leva ao aumento da permeabilidade vascular e a formação de trombo. A interação AGE/RAGE nas células musculares lisas promove a proliferação celular dentro da parede da artéria. Assim, as alterações no metabolismo dos lipídeos e proteínas, induzida pela hiperglicemia, a longo prazo, característica do diabetes, tem um papel importante e fornece uma ligação comum entre todas as complicações clássicas do diabetes (Lalla *et al.*, 2001).

Interações entre AGEs e seus receptores nas células inflamatórias, resulta em um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β e TNF- α , o que pode contribuir para o aumento e prevalência de doenças periodontais (Schmidt *et al.*, 1996)

Os eventos mediados pelos AGEs são de grande importância na patogênese da complicação da diabetes. Eles podem estar envolvidos em alterações teciduais dentro do periodonto, e pacientes com pobre controle glicêmico e elevados níveis de AGEs podem ser mais susceptíveis a um aumento da destruição tecidual (Tan *et al.*, 2006).

2.3 Duração e Complicação da Diabetes mellitus

Alguns estudos vêm tentando estabelecer a correlação entre a doença periodontal com a severidade e duração do diabetes, como indicado pelas complicações.

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 (Belting *et al.*, 1964; Glavind *et al.*, 1968; Cohen *et al.*, 1970; Thorstensson & Hugoson, 1993).

Segundo Cianciola *et al.* (1982) e Moore *et al.* (1999), pacientes diabéticos do tipo I apresentam uma maior inflamação gengival do que os indivíduos livres da doença. A severidade da doença periodontal aumenta com a idade sem predileção por gênero masculino ou feminino, sendo que indivíduos com história de diabetes superior a 10 anos apresentam uma maior perda de inserção e destruição periodontal do que aqueles com história de menos de 10 anos. A duração do diabetes Mellitus afeta a severidade da doença periodontal, sendo que quanto mais longa for a duração do diabetes, mais extensa será a doença periodontal.

Embora em alguns estudos epidemiológicos nenhuma relação tenha sido encontrada entre diabetes mellitus e doença periodontal (Bacic *et al.*, 1988; Hayden & Buckley, 1989), há evidências de que a destruição periodontal em pacientes diabéticos é mais provável de ocorrer durante longos períodos de hiperglicemia (Ainamo *et al.*, 1990) e, além disso, pacientes diabéticos com pobre controle, experimentam mais doença periodontal em longo tempo (Ternoven & Knuutila, 1986; Seppälä *et al.*, 1993, Ternoven & Oliver, 1993).

2.4 Severidade da Doença e Grau de Controle Metabólico

A doença periodontal é mais freqüente e mais severa em indivíduos diabéticos não controlados, do que em indivíduos não diabéticos ou com a doença controlada (Soskolne, 1998; Soskolne & Klinger, 2001; Tsai *et al.*, 2002).

De acordo com Tervonen & Knuutila (1986), pacientes diabéticos bem controlados apresentam uma melhor saúde periodontal do que pacientes não diabéticos. Posteriormente, Tervonen & Oliver (1993), relataram que pacientes com pobre controle metabólico apresentam um aumento na prevalência, severidade e extensão da doença periodontal.

Crianças com pobre controle metabólico, apresentam uma maior tendência à altos níveis de índice gengival do que os não diabéticos da mesma idade (Kjellman *et al.*, 1970; Gisleín *et al.*, 1980; Faulconbridge *et al.*, 1981; Gusberti *et al.*, 1983; Ervasti *et al.*, 1985; Leeper *et al.*, 1985; Sandholm *et al.*, 1989).

Bartolucci & Parkers (1981) relataram que a rápida destruição periodontal pode ocorrer em humanos adultos com pobre controle glicêmico, os quais apresentam altos níveis de glicose no sangue.

Segundo Molitch (1989) um bom controle metabólico é necessário para minimizar as complicações da diabetes Mellitus tipo I.

O tratamento periodontal sem ou com o auxílio de uma terapia antibiótica sistêmica em pacientes com diabetes mellitus, tem mostrado não somente ajudar na melhora da condição periodontal, mas também contribui para um melhor controle glicêmico em pacientes diabéticos descontrolados (Grossi *et al.* 1997, Christgau *et al.* 1998, Stewart *et al.* 2001, Taylor, 2001).

A prevalência e severidade da doença periodontal entre indivíduos com diabetes mellitus tipo II com inadequado controle metabólico da doença, é geralmente maior do que em indivíduos livres de desordens sistêmicas (Quintiliani & Maderazo, 1995; Ueta *et al.*, 1993; Sholsiman *et al.*, 1990).

Taylor *et al.* (1996) através de um estudo longitudinal, relataram uma relação sinérgica entre diabetes mellitus e doença periodontal, sendo que uma periodontite severa está associada a um pobre controle glicêmico e a uma indução exacerbada para a hiperglicemia.

Genco (2000) concluiu que doenças sistêmicas específicas, incluindo a diabetes mellitus não controlada, podem aumentar a susceptibilidade do indivíduo para uma doença periodontal agressiva.

Pacientes diabéticos com pobre controle glicêmico foram encontrados por Engebretson *et al.* (2004) em associação com elevados níveis de interleucina - 1 β (IL-1 β) do fluído gengival crevicular, explicando assim a associação entre o pobre controle da glicemia e um maior avanço da doença periodontal.

2.5 Idade

Embora a prevalência e a severidade da doença periodontal pareçam aumentar com a idade para indivíduos diabéticos e não-diabéticos, relatos indicam que a incidência e a severidade da doença periodontal são maiores em ambos IDDM e NIDDM, quando comparadas a seus controles pareados em idade.

Segundo Glavind *et al.* (1968), até os 30 anos de idade a destruição óssea e a perda de inserção são iguais para os diabéticos e não-diabéticos. Após esta idade, a perda óssea se torna notavelmente maior nos pacientes diabéticos. Similarmente, Sznajder *et al.* (1978) verificaram que a perda de inserção é maior nos diabéticos acima de 30 anos de idade em comparação aos diabéticos mais jovens e aos controles normais.

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.

Bacic *et al.* (1988) notaram que após os 34 anos de idade, o estado periodontal era mais comprometido e que a doença periodontal ocorria mais cedo e assumia formas mais severas em diabéticos que nos não-diabéticos.

Em um 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.

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

crianças com diabetes mellitus apresentaram um aumento nos níveis de inflamação gengival e maior perda de inserção, quando comparadas às crianças não-diabéticas. Para o autor há uma evidente associação entre diabetes e um risco aumentado para doença periodontal, mesmo em pacientes com idade precoce.

2.6 Diabetes mellitus e Tratamento Periodontal

O efeito da inter-relação diabetes e doença periodontal perante a um adequado tratamento periodontal tem sido muito estudado. Estes estudos clínicos visam avaliar e comparar o comportamento do envolvimento periodontal e controle glicêmico de pacientes diabéticos e controles mediante aos tratamentos propostos.

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.

Bacic *et al.* (1988) avaliaram 222 pacientes diabéticos e 189 não-diabéticos através do CPITN e puderam concluir que pacientes diabéticos apresentam maior perda dental e necessidade de tratamento periodontal complexo em relação ao grupo não-diabético.

Nelson *et al.* (1990) estudaram a população de índios Pima do Arizona, população que apresenta a mais alta prevalência de diabetes tipo II no mundo, no período de 1983 a 1989. O objetivo desse estudo foi avaliar a incidência de doença periodontal e sua relação com o diabetes não insulino-dependente. Foram feitas avaliações de 2.273 índios e através do diagnóstico da perda dental e óssea em porcentagens em radiografias panorâmicas, a doença periodontal foi avaliada. A incidência da doença foi determinada para idade e sexo, ajustada

com a prevalência de doença periodontal. A análise da prevalência e incidência de doença periodontal foi de 36,3 e 28,9 para o grupo de não-diabéticos e 59,6 e 75,7 para o grupo de diabéticos respectivamente.

Emrich *et al.* (1991) estudaram o risco para perda de inserção em 1.342 índios Pima do Arizona e concluíram, após ajuste para efeito das variáveis idade, sexo, medidas de higiene oral, que os diabéticos apresentam um risco de periodontite 2,8 a 3,4 vezes maior que os indivíduos não diabéticos.

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 significativa melhora no sangramento durante a sondagem e no controle metabólico, indicado pela redução nos valores de HbA1c, sendo que os 4 pacientes restantes não apresentaram melhora clínica e metabólica. Este estudo de casos sugeriu que a melhora da saúde periodontal pode vir acompanhada da melhora 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 significativa melhora nos parâmetros metabólicos dos pacientes diabéticos.

De Pommereau *et al.* (1992) observaram maior inflamação gengival em adolescentes do grupo com diabetes comparado ao controle, sendo que não houve diferença estatisticamente significativa para higiene oral em ambos os grupos.

Ternoven & Oliver (1993) observaram a associação entre o controle longitudinal do diabetes e a doença periodontal. Foram selecionados 75 pacientes diabéticos tipo I e II, sendo que estes foram divididos em 3 grupos: bem, moderadamente e pobremente controlados. A hemoglobina glicosilada (HbA1c) foi monitorada por um período de 2 a 5 anos, indicando controle longitudinal do diabetes. Os autores puderam observar um aumento da severidade, prevalência e extensão da doença periodontal nos pacientes com

pobre controle e quando o cálculo estava presente, a frequência de $PS \geq 4\text{mm}$ aumentou em 6% nos pacientes bem controlados e 16% nos diabéticos pouco controlados. Concluiu-se então, que os pacientes devem ser inseridos em programa de higiene oral, incluindo motivação e instrução de higiene oral, bem como remoção profissional de placa.

Seppälä *et al.* (1992) compararam a condição periodontal de 71 pacientes diabéticos do tipo I, com 16,5 anos de história da doença, com bom controle glicêmico e pobre controle. Os achados desse estudo demonstraram que o grupo de diabéticos com pobre controle e com elevados níveis de glicose no sangue, apresentaram uma maior perda de inserção periodontal e osso alveolar quando comparados com os pacientes diabéticos com bom controle da glicemia.

Seppälä *et al.* (1993) avaliaram dois grupos de diabéticos insulino-dependentes, sendo 12 pacientes controlados e 26 não controlados por período de 1 e 2 anos. Os autores concluíram que após 2 anos de reavaliação os pacientes não controlados apresentaram mais gengivite e sangramento à sondagem quando comparados aos pacientes controlados. Em todos os tempos, o grupo de diabéticos não controlados apresentou maior perda de inserção, recessão gengival e perda óssea do que os diabéticos controlados.

Aldridge *et al* (1995) realizaram dois estudos com o objetivo de avaliar o efeito do tratamento periodontal no controle metabólico de pacientes diabéticos tipo I. No primeiro estudo, 41 pacientes diabéticos com gengivite e periodontite leve com idades entre 16 e 40 anos e sob tratamento por mais de um ano, foram selecionados, sendo que uma parte dos pacientes recebeu instrução de higiene oral e raspagem e alisamento radicular e a outra parte era o controle. No segundo estudo, foram selecionados 23 pacientes diabéticos com periodontite crônica e idades entre 20 e 60 anos, sob tratamento por mais de um ano e com controle metabólico estável, que também receberam instrução de higiene oral e raspagem e alisamento radicular. Como conclusão, os autores relataram que houve uma significativa melhora em todos os parâmetros periodontais analisados nos grupos tratados de ambos os estudos. Porém, nos estudos 1 e 2, a significativa resposta ao tratamento periodontal não foi acompanhada por qualquer melhora no controle metabólico de pacientes diabéticos tipo I, os quais não eram pobremente controlados, suportando o conceito de que, o efeito no

controle metabólico pode ser predominante na relação entre diabetes mellitus tipo I e saúde periodontal.

Bridges *et al.* (1996) avaliaram a doença periodontal em 118 pacientes diabéticos e 115 não diabéticos por meio de análise do índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem, perda de inserção e número de dentes perdidos. Foram avaliados, nos pacientes diabéticos, a tolerância de glicose e a hemoglobina. Os autores encontraram índice de placa e gengival, profundidade de sondagem e perda de inserção e número de dentes perdidos estatisticamente significante maior para os pacientes diabéticos. Não houve correlação significativa entre condição periodontal e a glicose plasmática e hemoglobina.

Grossi *et al.* (1996) compararam a eficácia do uso de antimicrobianos à terapia convencional não-cirúrgica em pacientes diabético do tipo II. Os pacientes foram divididos em 4 grupos: grupo 1 – irrigação com soro + doxiciclina 100mg/dia; grupo 2 – irrigação com clorexidina 0,12% + doxiciclina 100mg/dia; grupo 3 – irrigação com iodo + doxiciclina 100mg/dia e grupo 4 – irrigação com água + placebo. A doxiciclina foi administrada por 14 dias. Os autores puderam concluir que os pacientes diabéticos do grupo 1 e 2 apresentaram uma melhora significativa na porcentagem de ausência de *P. gingivalis*, quando comparados aos demais grupos, descartando assim qualquer efeito adicional para o uso de iodo e água como agentes para irrigação.

Westfelt *et al.* (1996) analisaram a freqüência de doença periodontal em pacientes diabéticos durante 5 anos de monitoramento. Foram avaliados 20 pacientes com diabetes tipo I e II e 20 pacientes não-diabéticos. O tratamento periodontal consistiu em controle de placa, raspagem supra e subgengival, reavaliação após 3 meses e retalho de Widman modificado nos sítios com doença recorrente. As avaliações foram feitas nos períodos inicial, 3, 6, 12, 24 e 60 meses. Os autores concluíram que ambos os grupos mantiveram saúde periodontal durante 5 anos e que a freqüência de sítios com recorrência da doença periodontal foi semelhante para os dois grupos.

Haffajee *et al.* (1996) avaliaram a efetividade da terapia antimicrobiana com o uso de amoxicilina/clavulanato ou tetraciclina em associação com terapia periodontal convencional ou terapia cirúrgica. Os autores concluíram que mesmo com o uso de antimicrobianos, as bactérias periodontopatógenas (*P. gingivalis* e *B. forsythus*) não foram completamente eliminadas.

Smith *et al.* (1996) estudaram as mudanças na condição periodontal de 18 pacientes com diabetes mellitus tipo I e de 18 pacientes controles, sem doença periodontal e não-diabéticos. Medidas de inflamação gengival, fluido crevicular, profundidade de sondagem e níveis de inserção, presença de três patógenos periodontais (*P. gingivalis*, *B. forsythus*, *A. actinomycetemcomitans*) e níveis de glicose no sangue, foram estudados antes e 2 meses após procedimento de raspagem e alisamento radicular. Os autores concluíram que após 2 meses de terapia, houve uma significativa melhora na inflamação gengival, profundidade de sondagem, níveis de inserção e na presença do patógeno *B. forsythus*. *A. actinomycetemcomitans* nunca foram detectados no estudo e os valores de *P. gingivalis* permaneceram constante durante toda a pesquisa. Já para os valores de HbA1c, não houve melhora significativa. Para os autores, os pacientes diabéticos tipo I em geral permaneceram com um alto risco à doença periodontal depois da terapia inicial. A raspagem e alisamento radicular em bolsas com profundidade moderada e boa higiene oral em pacientes diabéticos, podem não ser suficientes para manter uma condição periodontal estável. Os autores concluem também, que uma melhora clínica pode ser de duração curta e pacientes diabéticos podem necessitar de uma terapia suplementar para auxiliar no controle da infecção periodontal.

Karjalainen & Knuutila (1996) avaliaram o sangramento gengival durante a sondagem e a higiene oral de dois grupos de crianças e adolescentes com diabetes do tipo I. No primeiro grupo, as crianças foram examinadas no terceiro dia após serem hospitalizadas e após 2 e 6 semanas do início do tratamento com insulina, o HbA1c foi controlado. Já o outro grupo de pacientes diabéticos, com média de 6 anos de uso de insulina e os pacientes não estavam controlados, os exames foram de acordo com o grupo anterior, após serem hospitalizados. Os resultados encontrados demonstram que o grupo com hiperglicemia apresentou maior sangramento gengival que o grupo com glicemia controlada, sendo que não houve diferença para o índice de placa em ambos os grupos, demonstrando que a falta de controle metabólico predispõe ao sangramento gengival.

Ternoven & Karjalainen (1997) analisaram a resposta do tratamento periodontal e higiene oral de 36 pacientes com diabetes tipo I e 10 pacientes não-diabéticos por um período de 4 semanas, 6 e 12 meses. O grupo de diabéticos foi dividido em 3 subgrupos: controle metabólico sem complicações, controle

metabólico com e sem retinopatia e diabetes severa. Foram realizadas avaliações sobre os índices de placa, presença de cálculo, profundidade de sondagem, sangramento após a sondagem e perda de inserção. Os autores encontraram como resultado nenhuma diferença significativa estatisticamente para o índice de placa, e o grupo com diabetes severa apresentou maior complicação periodontal.

Grossi *et al.* (1997) estudaram o efeito do tratamento periodontal com o auxílio da doxiciclina, no nível do controle metabólico de 113 índios Pima com diabetes mellitus tipo II e doença periodontal. Com este estudo, os autores puderam observar que todos os grupos apresentaram uma melhora nos parâmetros clínicos e microbiológicos. Os grupos tratados com doxiciclina apresentaram uma redução significativa na profundidade de sondagem, redução do número de patógenos *P. gingivalis* subgingival e uma redução de 10% nos valores de HbA1c, quando comparados ao grupo controle. Para os autores, a efetividade do tratamento proposto na infecção periodontal e redução da inflamação, estava associada à redução dos níveis de HbA1c. A doxiciclina, sendo um antimicrobiano com atividade de collagenase, pode ter sido a razão para as melhoras nos resultados obtidos.

Christgau *et al.* (1998) realizaram monitoramento clínico, microbiológico, médico e imunológico de 20 pacientes diabéticos e 13 não-diabéticos, 4 meses após tratamento periodontal. Os autores concluíram que houve diferença estatística significativa para os parâmetros clínicos avaliados entre diabéticos e não-diabéticos, redução similar do número de microorganismos periodontopatógenos e nenhuma diferença para resposta de neutrófilos polimorfonucleares (PMN). Para os autores, os pacientes diabéticos bem controlados podem responder à terapia periodontal não cirúrgica de forma similar a pacientes saudáveis.

Taylor *et al.* (1998) demonstraram que o risco de perda óssea alveolar progressiva foi 4,2 vezes maior para o grupo dos diabéticos, com risco mais acentuado entre os indivíduos com menos de 34 anos. Os autores concluíram que os diabéticos tipo II apresentaram um aumento significativo no índice de progressão de perda óssea alveolar, no período de anos, quando comparado com os não diabéticos.

Moore *et al* (1999) avaliaram por 2 anos a doença periodontal em 320 pacientes com diabetes do tipo I. Foram avaliados o comportamento de higiene oral, perda dental, cáries radiculares e coronárias, função salivar e parâmetros clínicos periodontais, como cálculo, sangramento gengival e perda de inserção. Os autores encontraram associações para a presença de cálculo, sangramento constante para idade. Análise de multivariância indicou aumento da perda de inserção associada à idade avançada. Os autores concluíram que para pacientes diabéticos do tipo I e fumantes, a doença periodontal foi mais severa.

Katz *et al.* (2000) analisaram a possível interação entre nível de glicose no sangue e doença periodontal. Um estudo prospectivo foi realizado com 10.590 homens e mulheres do serviço militar, sendo a condição periodontal avaliada por CPITN e glicose pelo teste de tolerância à glicose. O efeito de sexo, índice de massa corpórea e o fumo foram também avaliados. Os resultados obtidos demonstram uma associação significativa entre glicose e doença periodontal severa em homens e alta massa corpórea. Para os autores, o nível de glicose não foi influenciado pelo fumo.

Noack *et al* (2000) avaliaram a predisposição para alteração do controle metabólico como a diabetes (pacientes com ausência de diagnóstico de diabetes) e a hiperlipidemia poderem atuar como fator de risco para a doença periodontal. Foram avaliados 100 pacientes, pelo teste de tolerância à glicose, mas apenas 56 manifestaram diabetes, 17 pacientes com hiperlipidemia e 27 com controle metabólico normal. Foram avaliados índice de placa, sangramento à sondagem, profundidade de sondagem, perda de inserção e títulos de anticorpos para *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermédia* e *P. gingivalis*, determinados por ELISA. Os resultados encontrados pelos autores sugerem que o descontrole da glicose é um fator predisponente para a diabetes mellitus, mas não é um indicador de risco para a doença periodontal. Porém, o metabolismo de lipídeos parece ser um indicador de risco para doença periodontal.

Guthmiller *et al* (2001) avaliaram a condição gengival de pacientes gestantes diabéticas insulino-dependentes, comparando-as com pacientes não-diabéticas. Os autores concluíram que as pacientes diabéticas apresentam um maior índice gengival, profundidade de sondagem e posicionamento apical da margem gengival, quando comparadas às pacientes não-diabéticas.

Stewart *et al.* (2001) com a intenção de explorarem o efeito da terapia periodontal sobre o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo II, conduziram um estudo com 36 pacientes diabéticos, que receberam terapia periodontal não cirúrgica durante um período de 18 meses, e 36 pacientes do grupo controle, os quais não receberam tratamento periodontal. Os autores puderam concluir que, após um período de 9 meses de estudo, ocorreu uma melhora estatisticamente significativa no controle glicêmico de 17,1% no grupo tratado quando comparado a uma melhora de 6,7% no grupo controle. Para os autores, a seqüência da terapia periodontal promoveu uma melhora no controle glicêmico de indivíduos com diabetes tipo II, quando comparados ao grupo controle sem tratamento.

Kawamura *et al.* (2001) observaram fatores comportamentais relacionados com a saúde geral, controle da dieta, dieta regular, controle metabólico e com a saúde bucal, acúmulo de placa, cálculo e profundidade de sondagem, em 102 pacientes com diabetes do tipo II. Os autores sugerem que a severidade do diabetes e doença periodontal parece estar indiretamente ligada aos cuidados com a saúde geral, dieta e cuidados com a higiene oral.

Swamoto *et al* (2001) avaliaram a condição periodontal de 13 pacientes com diabetes mellitus tipo II, os quais foram tratados com liberação local de minociclina nas bolsas periodontais, durante uma semana por mês. Foi concluído que a terapia periodontal com o auxílio de antimicrobianos foi efetivo na melhora do controle metabólico em diabéticos e possivelmente reduziu o soro TNF- α e aumentou a resistência à insulina. Além disso, os autores sugeriram que o aumento do TNF- α , causado por uma inflamação crônica, pode ter causado um efeito aditivo na resistência à insulina em pacientes com diabetes mellitus tipo II.

Rodrigues *et al.* (2003) monitoraram o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico sobre o controle da glicemia em pacientes com diabetes do tipo II. 30 pacientes com a doença periodontal foram divididos em dois grupos: grupo1 – recebeu raspagem e alisamento radicular boca toda associado a amoxicilina/875mg ácido clavulânico e grupo 2 – recebeu apenas raspagem e alisamento radicular boca toda. Os parâmetros clínicos, glicose e HbA1c foram avaliados no início e após 3 meses. Segundo os autores, não foi observada nenhuma diferença significativa estatisticamente entre os grupos para o nível clínico de inserção após 3 meses. Houve redução de HbA1c em ambos os

grupos, sendo apenas significativa estatisticamente para o grupo que recebeu raspagem e alisamento radicular sem o uso de antibioticoterapia.

Aren *et al.* (2003) estudaram três grupos de crianças, sendo estes grupos: 16 com diabetes tipo II, 16 com diabetes tipo I e 16 saudáveis. Os autores concluíram que o nível de glicose era maior para o grupo com diabetes, a capacidade do pH da saliva era menor para pacientes diabéticos e que o índice de placa foi maior para diabéticos do tipo I do que para o tipo II e ambos maior que o controle. A profundidade de sondagem foi semelhante para todos os grupos. O índice gengival foi maior para os pacientes com diabetes tipo II.

Martoreli de Lima *et al.* (2004) avaliaram o efeito da administração subgengival de doxiciclina como suplemento à terapia periodontal em 11 pacientes com diabetes mellitus tipo I, com idades variando de 35 a 55 anos. Foram selecionados nestes pacientes 22 defeitos periodontais com profundidade de sondagem ≥ 5 mm. Parte dos defeitos foi tratada com raspagem e alisamento radicular e administração subgengival de doxiciclina gel a 10%, e os defeitos restantes (controle) foram tratados com raspagem e alisamento radicular e administração subgengival de placebo em gel. Parâmetros clínicos do nível de inserção, profundidade de sondagem e nível da margem gengival para determinação de recessão foram avaliados no início, depois de 6 semanas e após 6, 9 e 12 meses. Os autores puderam concluir que a liberação local de doxiciclina como suplemento, produziu resultados adicionais favoráveis quando associados à terapia de raspagem e alisamento radicular em pacientes diabéticos do tipo I. Além disso, esta melhora adicional foi mantida durante 12 meses para os pacientes diabéticos que seguiram um regime rigoroso de higiene oral.

Llambés *et al.* (2005) avaliaram a resposta ao tratamento periodontal de 60 pacientes com diabetes tipo I e idades entre 35 e 39 anos, quando submetidos à terapia periodontal não cirúrgica com e sem o auxílio da doxiciclina. Os pacientes diabéticos foram divididos em dois grupos com 30 pacientes cada. O grupo 1 foi tratado com instrução de higiene oral, raspagem e alisamento radicular, clorexidina 0,12% 2 vezes ao dia e doxiciclina 100mg/dia por 15 dias. Já o grupo 2 recebeu o mesmo tratamento só que sem o uso da doxiciclina. Depois de 12 semanas as condições periodontais foram avaliadas. Os autores concluíram que ambos os grupos apresentaram uma melhora significativa, com redução e todos os parâmetros periodontais, como índice de placa, sangramento à sondagem,

profundidade de sondagem e nível clínico de inserção. Para bolsas periodontais ≥ 6 mm, a redução na profundidade de sondagem e no sangramento à sondagem foram mais evidentes quando a doxiciclina foi usada (grupo 1). Para os autores, ambos os regimes de tratamento foram efetivos para os pacientes diabéticos tipo 1 e o uso da doxiciclina, como um auxílio à terapia, promoveu um resultado mais significativo do que quando apenas um bom controle de placa foi concluído com êxito.

Kiran *et al.* (2005) investigaram o efeito da terapia periodontal não cirúrgica no controle metabólico de 44 pacientes com diabetes mellitus tipo II, sendo 26 deles mulheres e 18 homens com idades variando de 11 a 54 anos. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo o primeiro grupo formado por 12 mulheres e 10 homens que receberam terapia de raspagem e alisamento radicular em boca toda, e o segundo grupo formado por 14 mulheres e 8 homens que não receberam nenhum tipo de tratamento periodontal. Os valores de índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem, níveis clínicos de inserção, recessão gengival, sangramento à sondagem e valores de HbA1c foram observados no início e no terceiro mês da pesquisa. Os autores concluíram que o grupo que recebeu tratamento periodontal apresentou um efeito estatisticamente melhor para todos os parâmetros periodontais e uma redução nos valores de HbA1c, quando comparados com o grupo sem tratamento, afirmando assim, que o tratamento periodontal não cirúrgico está associado com uma melhora no controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo II.

Schara *et al.* (2006) avaliaram a terapia periodontal mecânica realizada na boca toda em uma única sessão no período inicial de 3 e 6 meses e o controle metabólico de pacientes diabéticos tipo I com pobre controle metabólico. Os autores concluíram que este protocolo pode ser aplicado a cada 3 meses para o controle da doença periodontal e para o controle glicêmico dos pacientes com diabetes do tipo I.

Faria-Almeida *et al.* (2006) avaliaram a resposta do tratamento periodontal convencional em pacientes com e sem diabetes mellitus tipo II a partir do controle clínico e metabólico por períodos de 3 e 6 meses. Os autores compararam os índices de placa, gengival, perda de inserção, nível da margem gengival e a resposta clínica para HbA1c e glicose nos grupos com e sem diabetes. Os autores concluíram que ambos os grupos apresentaram melhoras nos

parâmetros periodontais, após o tratamento periodontal convencional, e que houve também uma melhora do controle metabólico após o tratamento periodontal.

DISCUSSÃO

A Diabetes mellitus e a doença periodontal, segundo os estudos epidemiológicos de Kaslow (1985) e Wilson (1991), apresentaram uma clara ligação, a qual traz como consequência um aumento considerável de pessoas com diabetes mellitus e muitos tipos de infecções, como a periodontite. Genco (2000) concluiu que doenças sistêmicas específicas, como a diabetes, podem aumentar a susceptibilidade do indivíduo para uma doença periodontal agressiva. Essa forte ligação também foi observada por Yalda *et al.* (1994), Grossi *et al.* (1994), Soskolne & Klinger (2001) e Mealey & Oates (2006). Para esses autores, a diabetes é um fator de risco para a doença periodontal, aumentando consideravelmente a sua prevalência, incidência e severidade.

De acordo com Betting *et al.* (1964), Glavind *et al.* (1968) e Thorstensson & Hugoson (1993), os pacientes com diabetes mellitus com longa história de duração da doença, tendem a sofrer de uma doença periodontal mais severa, do que os pacientes não-diabéticos, sendo que a severidade da doença periodontal aumenta com a idade. A relação entre doença periodontal e o tempo de duração da diabetes, também foi observada por Cianciola *et al.* (1982) e Moore *et al.* (1993), que concluíram que pacientes com história de diabetes superior a 10 anos apresentam maior grau de destruição periodontal, do que indivíduos com história de menos de 10 anos.

Assim como o tempo de duração da diabetes está relacionada com o grau de destruição periodontal, alguns autores também sugerem que a idade do indivíduo com diabetes, é fundamental para o grau de manifestação da periodontite. Glavind *et al.* (1968), Sznajder *et al.* (1978) e Bacic *et al.* (1988) concluíram que até os 30 anos de idade, a destruição óssea e perda de inserção são iguais para diabéticos e não-diabéticos e que após esta idade, a perda óssea se torna mais notável e de maneira mais severa. Moore *et al.* (1999) concluíram, após 2 anos de avaliação, que pacientes diabéticos tipo I com idades avançadas estão associados à um aumento da perda de inserção. Para Lalla *et al.* (2007) há uma evidente associação entre diabetes e um risco aumentado para doença periodontal, mesmo em pacientes com idade precoce.

Diversos autores investigaram os efeitos da severidade do estado diabético, estimado pelo grau de controle glicêmico, pelo tempo de estabelecimento e presença de complicações, sobre as condições periodontais.

A inflamação gengival pode estar relacionada com a falta de controle glicêmico do paciente com diabetes mellitus (American Academic Periodontology, 2000). Segundo Cianciola *et al.*(1982) e Moore *et al* (1999), os pacientes diabéticos apresentam uma maior inflamação gengival do que os indivíduos livres da doença. De pommereau *et al.* (1992) observaram maior inflamação gengival em adolescentes do grupo com diabetes do que nos adolescentes do grupo controle não-diabético, sendo que não houve diferença estatística significativa para higiene oral em ambos os grupos. Karjalainen & Knuutila (1996) encontraram menor ocorrência de gengivite em pacientes diabéticos bem controlados do que nos poucos controlados, que exibiram inflamação bem mais acentuada.

Para Aren *et al* (2003), a inflamação gengival foi maior para o grupo dos pacientes com diabetes, do que para o controle. Guthmiller *et al* (2001) encontraram maior sangramento gengival para pacientes gestantes diabéticas do que não-diabéticas. Já Kawamura *et al* (2001), não encontraram relação entre acúmulo de placa e a presença de doença periodontal, pois segundo os autores, os pacientes mantinham cuidados de higiene oral.

Complicações decorrentes da falta de controle metabólico em pacientes com diabetes mellitus podem agravar a condição periodontal. Para Soskolne & Klinger (2001) e Tsai *et al* (2002), a doença periodontal é mais freqüente e mais severa em indivíduos diabéticos não-controlados, do que em indivíduos controlados. Ternoven & Oliver (1993) concluíram que pacientes diabéticos com pobre controle metabólico, tendem a sofrer de uma maior destruição periodontal quando comparados a pacientes diabéticos controlados ou livres da doença. Ainamo *et al* (1990) afirmaram que a destruição periodontal é mais provável de ocorrer durante longos períodos de hiperglicemia, tornando assim a doença periodontal mais severa.

Papapanou (1996) demonstrou que a maioria dos estudos mostra uma condição periodontal de maior gravidade nos adultos com diabetes, do que nos adultos livres da doença. Seppälä *et al* (1992) concluíram que o grupo de diabéticos com pobre controle glicêmico e elevados níveis de glicose no sangue

apresentaram maior perda de inserção periodontal e osso alveolar, quando comparados aos diabéticos com bom controle da glicemia. Seppälä *et al* (1993) avaliaram grupo de diabéticos controlados e não-controlados por 2 anos e concluíram que o grupo não-controlado apresentou maior perda de inserção, gengivite, sangramento à sondagem e perda óssea, do que o grupo controlado, assim como Taylor *et al* (1998), que demonstraram que pacientes diabéticos tipo II apresentam uma maior progressão de perda óssea alveolar, do que os pacientes não diabéticos, por um período de 2 anos de acompanhamento. Entretanto, Bridges *et al* (1996), demonstraram não existir uma correlação significativa entre a condição periodontal e o controle metabólico dos pacientes diabéticos.

Katz *et al* (2000) demonstraram uma associação significativa entre glicose e doença periodontal. Para Noack *et al* (2000) o descontrole da glicose é um fator predisponente para a diabetes mellitus e o metabolismo de lipídeos parece ser um indicador de risco para a doença periodontal.

Na literatura existem diferentes abordagens da terapia periodontal em pacientes diabéticos. Diversos autores propuseram como forma de tratamento a terapia periodontal convencional não-cirúrgica.

Christgau *et al* (1998) concluíram que pacientes diabéticos bem controlados responderam à terapia periodontal convencional de forma similar a pacientes saudáveis. Williams & Mahan (1960) e Faria-Almeida *et al.* (2006) observaram que o tratamento periodontal foi efetivo para o controle das infecções orais, promovendo melhoras no controle metabólico dos pacientes diabéticos. Stewart *et al* (2001) avaliaram que o tratamento periodontal também foi capaz de promover uma melhora significativa no controle glicêmico dos pacientes diabéticos tipo II, quando comparados ao controle sem tratamento, assim como kiran *et al* (2005), que também concluiu que o tratamento proposto foi capaz de melhorar os parâmetros periodontais analisados e reduzir os valores de HbA1c nos pacientes diabéticos, quando comparados ao grupo sem tratamento. Para Schara *et al.* (2006), o protocolo de terapia de raspagem e alisamento radicular de boca toda, feito em única sessão, foi eficaz para o controle da doença periodontal e para o controle glicêmico de pacientes com diabetes tipo I, podendo ser aplicado a cada 3 meses.

Segundo Tervonen & Karjalainen (1997) a influência da condição do diabetes na saúde dos tecidos periodontais, pode ser significativa se o controle metabólico for constante para HbA1c >10.0%, ocasionando o aparecimento de outras complicações. Os autores puderam concluir que os pacientes com pobre controle metabólico apresentaram uma menor resposta à terapia periodontal, quando comparados aos controlados e não-diabéticos. Em contrapartida, Albridge *et al.* (1995) e Smith *et al.* (1996) concluíram que a terapia periodontal foi eficiente apenas para redução da doença periodontal, não sendo capaz de promover qualquer melhora no controle metabólico dos pacientes com diabetes tipo I.

Já Westfelt *et al.* (1996) associou a terapia periodontal convencional a procedimentos cirúrgicos com retalhos, em pacientes com diabetes mellitus tipo I e II e não-diabéticos, não encontrando diferenças nas respostas clínicas após 5 anos de acompanhamento.

Alguns outros autores associaram a terapia periodontal convencional ao uso de antimicrobianos sistêmicos. Miller *et al.* (1992) encontraram que a terapia de raspagem e alisamento radicular, associada ao uso sistêmico de doxiciclina 100mg/dia por 14 dias, foi capaz de promover uma melhora na saúde periodontal, a qual foi acompanhada por uma melhora no controle metabólico dos pacientes diabéticos, o que não foi observado no grupo controle. Grossi *et al.* (1996) em sua pesquisa também associou a doxiciclina 100mg/dia por 14 dias à uma terapia periodontal convencional e encontraram que os pacientes diabéticos tipo II tratados com o antimicrobiano apresentaram melhoras na profundidade de sondagem com ganho nos níveis clínicos de inserção, além de apresentaram uma melhora na porcentagem de *P. gingivalis*. Já para Haffajee *et al.* (1996) a terapia com o uso de amoxicilina/clavulanato ou tetraciclina não foi capaz de eliminar por completo as bactérias periodontopatógenas *P. gingivalis* e *B. forsythus*, o que também foi observado por Smith *et al.* (1996), que após 2 meses de terapia periodontal convencional em pacientes com diabetes tipo I e controle, encontraram uma redução do patógeno *B. forsythus*, sendo que os valores de *P. gingivalis* permaneceram constante durante toda a pesquisa.

Em um estudo com índios Pima com diabetes Mellitus tipo II, Grossi *et al.* (1997) encontraram que o tratamento periodontal associado à doxiciclina, foi capaz de promover uma redução significativa no número do patógeno *P.*

gingivalis e uma redução de 10% nos valores de HbA1c, quando comparados ao grupo controle. Para Llambés *et al.* (2005), o uso de doxiciclina 100mg/dia por 15 dias associado ao tratamento periodontal, também foi capaz de promover resultados significantes nos parâmetros periodontais avaliados, sendo que estes resultados foram mais efetivos no grupo tratado com o antimicrobiano, do que no grupo controle. Contudo, Rodrigues *et al.* (2003) não encontraram diferença na resposta clínica, após utilizarem terapia de raspagem e alisamento radicular boca toda associada à administração de 875mg amoxicilina/ácido clavulânico em grupo teste por período de avaliação de 3 meses em pacientes com diabetes tipo II.

Swamoto *et al.* (2001) observaram que pacientes diabéticos tipo II tratados com liberação local de minociclina, durante uma semana por mês, apresentaram uma efetiva melhora no controle metabólico. Resultados semelhantes também foram vistos por Martoreli de Lima (2004), que encontraram que a administração subgingival de doxiciclina gel a 10%, como suplemento à terapia periodontal convencional nos pacientes diabéticos tipo I, promoveram resultados adicionais favoráveis para todos os parâmetros clínicos periodontais analisados, sendo que esta melhora foi mantida durante 12 meses nesses pacientes.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que os pacientes com diabetes mellitus com pobre controle glicêmico, apresentam maior susceptibilidade às doenças periodontais, apresentando doenças mais severas do que indivíduos saudáveis. Além disso, a resposta ao tratamento dos pacientes diabéticos também é pior do que a dos pacientes saudáveis. Porém, o controle da glicemia pode melhorar a resposta dos pacientes diabéticos para diversos tipos de terapia periodontal .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ainamo, J., Ainamo, A. & Uitto, V-J. Rapid periodontal destruction in adult humans with poorly controlled diabetes. A report of two cases. ***Journal of Clinical Periodontology*** 1990; 17, 22-28.
2. Aldridge, J.P., Lester, V., Watts, T.L.P., Collins, A., Viberti, G., Wilson, R.F. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. ***J Clin Periodontol*** 1995; 22: 271-275.
3. American Academic Periodontology. Position Paper. Diabetes and periodontal disease. ***J Periodontol*** 2000; 71: 664-678.
4. American Diabetes Association. Position Statement. Diagnosis and Classification of diabetes Mellitus. ***Diabetes Care*** 2006; 29 (Suppl 1): S43-S48.
5. American Diabetes Association. Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes. ***Diabetes Care*** 2005; 28 (Suppl 1): S4-S36.
6. Aren, G. Sepet, E., Özdemir, D., Dinççag, N., Güvener, B., Firalti, E. Periodontal health, salivary status and metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. ***J Periodontol*** 2003; 74: 1789-1795.
7. Bacic, M., Plancak, D. & Granic, M. CPITN assessment of periodontal disease in diabetic patients. ***Journal of Periodontology*** 1988; 59: 816-822.
8. Bartolucci, E. & Parkes, R.B. Accelerated periodontal breakdown in uncontrolled diabetes. ***Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*** 1981; 52: 387-390.
9. Belting, C.M., Hiniker, J.J. & Dummett, C. O. Influence of diabetes mellitus on the severity of periodontal disease. ***Journal of Periodontology*** 1964; 35: 476-480.
10. Bergman, R.N., Ader, M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. ***Trends Endocrinol Metab*** 2000; 11: 351-356.
11. Bingley, P.J., Bonifacio, E, Williams, AJ, Genovese, S, Bottazzo, GF, Gale, EA. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combination of autoantibody markers. ***Diabetes*** 1997; 46: 1701-1710.
12. Bridges, R.B., Anderson, J.W., Saxe, S.R., Gregory, K., Bridges, S.R. Periodontal status of diabetic and non-diabetic men: effects of smoking, glycemic control, and socioeconomic factors. ***J Periodontol*** 1996; 67: 1185-1192.
13. 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; 25: 112-124.

14. Cianciola, L.J., Park, B.H., Bruck, E., Mosovich, L., Genco, R.J. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). **J Am Dent Assoc** 1982; 104: 653-660.
15. Cohen, D.W., Friedman, L. A., Shapiro, J., Kyle, G.C. & Franklin, S. Diabetes mellitus and periodontal disease: two-year longitudinal observations. Part I. **Journal of Periodontology** 1970; 41: 709-712.
16. Collin, H.L., Uusitupa, M., Niskanen, L., Kontturi-Narhi, V., Markkanen, H., Koivisto, A.M. & Meurman, J. H. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. **Journal of Periodontology** 1998; 69: 962-966.
17. Cryer, P.E., Davis, S.N., Shamoon, H. Hypoglycemia in Diabetes. **Diabetes Care** 2003; 26: 1902-1912.
18. Davidson, M.B., Schriger, D.L., Petters, A.L., Lorber, B. Glycosylated hemoglobin as a diagnostic test for type 2 diabetes mellitus. **J Am Méd Assoc** 2000; 283: 606-607.
19. Da Cruz, G.A. Raspagem e alisamento radicular realizado em única sessão, em pacientes com diabetes Mellitus, portadores de periodontite crônica. Avaliação clínica e laboratorial (Tese). Piracicaba: UNICAMP/FOP; 2007.
20. DeFronzo, R.A., Ferrannini, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care** 1991; 14: 173-194.
21. De Pommereau, V., Dargent-Pare, C., Robert, J., Brion, M. Periodontal status in insulin-dependent diabetic adolescents. **J Clin Periodontol** 1992; 19: 628-632
22. Dib, S.A., Russo, E.M.K., Chacra, A.R. Diabetes Mellitus tipo I. In: Wajchenberg, B.L. **Tratado de endocrinologia clínica**. São Paulo: Rocca, 1992. cap.16, p.683-706.
23. Donahue, R.P., Wu, T. Insulin resistance and periodontal disease: An epidemiologic overview of research needs and future directions. **Ann Periodontol** 2001; 6: 119-24.
24. Douglas, C.L. Fisiologia do pâncreas endócrino. **Fisiologia aplicada à prática odontológica**. São Paulo: Pancast, 1988. cap.62, p. 835-845.
25. Emrich, L.J., Shlossman, M, Genco, R. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **J Periodontol** 1991; 62: 123-130.
26. Engebretson, S.P., Hey-Hadavi, J., Ehrhardt, F.J., Hsu, D., Celenti, R.S., Grbic, J.T., *et al.* Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. **J Periodontol** 2004; 75: 1203-1208.

27. Ervasti, T., Knuutila, M., Pohjamo, L. & Haukipuro, K. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. ***Journal of Periodontology*** 1985; 56: 154-157.
28. Faulconbridge, A.R., Bradshaw, W.C.L., Jenkins, P.A. & Baum, J.D. The dental status of a group of diabetic children. ***British Dental Journal*** 1981; 151: 253-255.
29. 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; 77: 591-598.
30. Franz, M.J., Bantle, J.P., Beebe, C.A., Brunzell, J.D., Chaisson, J.L., Garg, A., Holzmeister, L.A., Hoogwerf, B., Mayer-Davis, E., Mooradian, A.D., Purnell, J.Q., Wheeler, M., American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. ***Diabetes Care*** 2003; 26 (Suppl. 1): s51-s61.
31. Genco, R.J. Risk Factors for Periodontal disease. In: B. C. Decker Inc., eds. ***Periodontal Medicine*** 2000; pp. 12-33. London: Hamilton.
32. Gisleín, G., Nilsson, K.O. & Matsson, L. Gingival inflammation in diabetic children related to degree of metabolic control. ***Acta Odontologica Scandinavica*** 1980; 38: 241-246.
33. Glavind, L., Lund, B. & Löe, H. The relationship between periodontal state and diabetes duration, insulin dosage and retinal changes. ***Journal of Periodontology*** 1968; 39: 341-347.
34. Grossi, S.G. Treatment of periodontal disease and control of diabetes: An assessment of the evidence and need for future research. ***Ann Periodontol*** 2001; 6: 138-145.
35. Grossi, S.G., Skrepcinski, F.B., DeCaro, T., Robertson, D.C., Ho, A.W., Dunford, R.G., *et al.* Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. ***J Periodontol*** 1997; 68: 713-9.
36. Grossi, S.G., Skrepcinski, F.B., DeCaro, T., Zambon, J.J., Cummins, D. & Genco, R.J. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. ***Journal of Periodontology*** 1996; 67, 1094-1102.
37. Grossi, S.G., Zambon, J.J., Ho, A.W., Koch, G., Dunford, R.G., Machtei, E.E., Norderyd, O.M., Genco, R.J. assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. ***J. Periodontol*** 1994; 65: 260-267.
38. Gusberti, F.A., Syed, S.A., Bacon, G., Grossman, N. & Loesche, W.J. Puberty gingivitis in insulin-dependent diabetic children. I. Cross-sectional observation. ***Journal of periodontology*** 1983; 54: 714-720.
39. Guthmiller, J.M., Hassebroek-Johnson, J.R., Weening, D.R., Johnson, G.K., Kirchner, H.L., Kohout, F.J., Hunter, S.K. Periodontal disease in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. ***J Periodontol*** 2001; 72: 1485-1490.

40. Guyton, A.C. Insulina, glucagon e diabetes mellitus. **Tratado de fisiologia médica**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1989. cap.78, p. 732-742.
41. Haffajee, A.D., Socransky, S.S., Dibart, S. & Kent Jr., R.R. Response to Periodontal therapy in patients with high or low levels of *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens* and *B. forsythus*. **Journal of Clinical Periodontology** 1996; 24: 324-334.
42. Hayden, P. & Buckley, L. A. Diabetes mellitus and periodontal disease. **Journal of Periodontal Research** 1989; 24: 298-302.
43. Hugoson, A., Thorstensson, H., Flak, H. & Kuylenstierna, J. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. **Journal of Clinical Periodontology** 1989; 16: 215-223.
44. Iacono, V. ., Singh, S., Golub, L. M., Ramamurty, N. S., Kasliek, R. In vivo assay of crevicular leucocyte migration. Its development and potential applications. **Journal of Periodontology** 1985; 56: 56-62.
45. Iwamoto, Y., Nishimura, F., Nakagawa, M., Sugimoto, H., Shikata, K., Makino, H. 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; 72:774-778.
46. Jones, W.A., O'Leary, T.J. The effectiveness of in vivo root planning in removing bacterial endotoxin from the roots of periodontally involved teeth. **J Periodontol** 1978; 49: 337-42.
47. Karjalainen, K., Knuutila, M. The onset of diabetes and poor metabolic control increases gingival bleeding in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. **J Clin Periodontol** 1996; 23: 1060-1067.
48. Kaslow, R.A. Infections in diabetics. **In: Harris M.I., ed. Diabetes in America. Washington**, DC: Government Printing Office; 1985. NIH publication 85-1468.
49. Katz, J., Chaushu, G., Sgan-Cohen, H.D. Relationship of blood glucose level to community periodontal index of treatment needs and body mass index in a permanent israeli military population, **J Periodontol** 2000; 71: 1521-1527.
50. Kawamura, M., Tsurumoto, A., Fukuda, S., Sasahara, H. Health behaviors and their relation to metabolic control and periodontal status in diabetic Type 2: a model tested using a linear structures relations program. **J Periodontal** 2001; 72: 1246-1253.
51. Kaslow, R.A. Infections in diabetics. **In: Harris M.I., ed. Diabetes in America. Washington**, DC: Government Printing Office; 1985. NIH publication 85-1468.

52. Kiran, M., Arpak, N., Ünsal, E., Erdogan, M.F. The effect of improved periodontal health on metabolic control I type 2 diabetes mellitus. **J Clin Periodontol** 2005; 32: 266-272.
53. Kjellman, O., Henriksson, C-o., Berghagen, N. & Andersson, B. Oral conditions in 105 subjects with insulin treated diabetes mellitus. **Swedish Dental journal** 1970; 63: 99-110.
54. Koro, C.E., Bowlin, S.J., Bourgeois, N., Fedder, D.O. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes. A preliminary report. **Diabetes Care** 2004; 27: 17-20.
55. Lalla, E., Lambster, I.B., Drury, S., Fu, C., Schimidt, A.M. Hiperglycemia glycosidation, and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. **Periodontology 2000**, 2000; 23: 50-62.
56. Lalla, E. Cheng, B., Lal, S., Tucker, s., Greenberg, E., Goland, R. & Lamster, I.B. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: a case-control study. **Diabetes Care** 2006a; 29: 295-299.
57. Lalla, E., Cheng, B., Lal, S., Kaplan, S., Softness, B., Greenberg, E., Goland, R.S., Lamster, I.B. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. **J Clin Periodontol** 2007; 34: 294-298.
58. Langer, B., Aguiar, E.T., Wolosker, N. Complicações vasculares do diabetes. In: Wajchenberg, B.L. **Tratado de endocrinologia clínica**. São Paulo: Roca, 1992. cap.16, p. 787-797
59. Leeper, S.H., Kalkwarf, K.L. & Strom, E.A. Oral status of controlled adolescent type 1 diabetes. **Journal of Oral Medicine** 1985; 40: 127-133.
60. Llambés, F., Silvestre, F.J., Hernández-Mijares, A., Guiha, R., Caffesse, R. Effect of no-surgical periodontal treatment with or without doxycycline on the periodontium of type 1 diabetic patients. **J Clin Periodontol** 2005; 32: 915-920.
61. Martorelli de Lima, A.F., Cury, C.C., Palioto, D.B., Duro, A.M., da Silva, R.C., Wolff, L.F. Therapy wiyh adjunctive doxycycline local delivery in patients with tipe 1 diabetes mellitus and periodontitis. **J Clin Periodontol** 2004; 31: 648-53.
62. Mealey, B.L., Oates, T.W. AAP- Commissioned review. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. **J Periodontol** 2006; 77: 1289-1303.
63. Mealey, B.L., Ocampo, G.L. Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. **Periodontology 2000**; 2007; 44: 127-153.
64. Miller, L.S., Manwell, M.A., Newbold, D., Reding, M.E., Rasheed, A., Blodgett, J., Kornman, K.S. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. **J Periodontol** 1992; 63: 843-848.

65. Molitch, M.D. Diabetes mellitus. Control and complications. **Postgraduate Medicine** 1989; 85: 182-194.
66. Moore, P.A., Weyant, R.J., Mongelluzzo, M.B., Myers, D.E., Rossie, K., Guggenheimer, J., *et al.* Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of periodontal disease. **J Periodontol** 1999; 70: 409-414.
67. Nelson, Rg, Shlossman, M., Budding, L.M., Pettit, D.J., Saad, M.F., Genco, R.J., Knowler, W.C. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. **Diabetes Care** 1990; 13: 836-840.
68. Noack, B., Jachmann, I., Roscher, S., Sieber, L., Kopprasch, S., Lück, C., Hanefeld, M., Hoffman, T. Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. **J Periodontol** 2000; 71: 898-903.
69. Papapanou, P.N. Periodontal diseases: epidemiology. **Ann Periodontol** 1996; 1(1): 1-36.
70. Quintiliani, R. & Maderazo, E.G. Infections in the compromised patient. In: Topazain, R.G. & Goldberg M. H. (eds.): **Oral and maxillfacial infections**. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1995; 537-556.
71. Rhodes, C.J. Type 2 diabetes – a matter of β -cell life and death? **Science** 2005; 307: 380-384.
72. Rodrigues, D., Tabata, Jr.M., Novaes, Jr.A.B., Souza, S.L.S., Grisi, M.F.M. Effect on non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. **J Periodontol** 2003; 74: 1361-1367.
73. Rohlfing, C.L., Wiedmeyer, H.M., Little, R.R., England, J.D., Tennil, A., Goldstein, D.E. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. **Diabetes Care** 2002; 25: 275-278.
74. Sandholm, L., Swanljung, O., Rytömaa, I., Kaprio, E.A. & Mäenpää, J. Periodontal status of Finnish adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. **Journal of Clinical Periodontology** 1989; 16: 617-620.
75. Saraiva, S. Neuropatia diabéticas. In: Wajchenberg, B.L. **Tratado de endocrinologia clínica**. São Paulo: Roca, 1992. cap.16, p. 758-763.
76. Schara, R., Medvescek, M., Skaleric, U. Periodontal disease and metabolic control: a full-mouth disinfection approach. **J Int Acad Periodontol** 2006; 8: 61-66.
77. Schmidt, A.M., Weidman, E., Lalla, E., *et al.* Advanced glycation end products (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. **J Periodontol Res** 1996; 31(7): 508-515.

78. Schmidt, A.M., Hori, O., Cao, R., *et al.* RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products. ***Diabetes*** 1996; 45(3): S77-S80.
79. Seppala, B., Sorsa, T., Ainamo, J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long term insulin-dependent diabetes. ***J Periodontol*** 1997; 68(12): 1237-45.
80. 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; 21(3): 161-5.
81. Seppälä, B., Seppälä, M. & Ainamo, J. A longitudinal study of insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. ***Journal of Clinical Periodontology*** 1993; 20: 161-165.
82. Seppälä, B. & Ainamo J. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetes mellitus. ***J Clin Periodontol*** 1992; 19: 24-29.
83. Sheard, N.F., Clark, N.G., Brand-Miller, J.C., Franz, M.J. Pi-Sunyer, F.X., Mayer-Davis, E., Kulkarni, K., Geil, P. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the American Diabetes Association. ***Diabetes Care*** 2004; 27: 1166-2271.
84. Sholssman, M., W. Knowler, W., Pettitt, D. & Genco, R. Type 2 diabetes and periodontal disease. ***JADA*** 1990; 22: 836-840
85. Skyler, J.S. Complicaciones de la diabetes en los noventas. ***In: Rull, J.A. et al. Diabetes mellitus: complicaciones crónicas.*** México: Interamericana, 1992. cap.3, p. 31-44.
86. Smith, G.T., Greenbaum, C.J., Johnson, B.D., Persson G.R. Short-Term Responses to Periodontal Therapy in Insulin-dependent Diabetic Patients. ***J Periodontol*** 1996; 67: 794-802.
87. Sorsa, T., Lindy, O., Konttinen, Y. T., Suomalainen, K., Ingman, T., Saari, H., Halinen, S., Lee, H. M., Golub, L. M. & Hall, J. Doxycycline in the protection of serum alpha-1 antitrypsin from human neutrophil collagenase and gelatinase. ***Antimicrobials Agents and Chemotherapeutics*** 1993; 37: 592-594.
88. Soskolne, W.A., Klinger, A. The relationship between periodontal disease and diabetes: na overview. ***Ann Periodontol*** 2001; 6:91-8.
89. Soskolne, W.A. Epidemiological and clinical aspects of periodontal diseases in diabetics. ***Annals of Periodontology*** 1998; 31: 3-12.
90. Stewart, J.E. Wger, K.A., Friedlander, A.H., Zadeh, H.H. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. ***J Clin Periodontol*** 2001; 28: 306-310.

91. Sznajder, N. *et al.* Periodontal findings in diabetic and non-diabetic patients. **J Periodontol.**, Copenhagen, v.49, n.9, p.445-448, Sept. 1978.
92. Tan, W.C., Tay, F.B.K., Lim, L.P. Diabetes as a risk factor for periodontal disease: Current Status and future consideration. **Annals Academy of Medicine** 2006; 35(8): 571-581.
93. Taylor, G.W. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: An epidemiologic perspective. **Ann Periodontol** 2001; 6: 99-112.
94. Taylor, G.W., Burt, B.A., Becker, M.P., Genco, R.J., Shlossman, M., Knowler W.C., Pettit Dj. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. **J Periodontol** 1998; 69: 76-83.
95. Taylor, G.W., Burt, B.A., Becker, M.P., Genco, R.J., Shlossman, M., Knowler, W.C. & Pettitt, D.J. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. **Journal of Periodontology** 1996; 67 (Suppl.), 1085-1093.
96. Ternoven, T., & Karjalainen, K. Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. **J Clin Periodontol** 1997; 24: 505-10.
97. Ternoven, T, Oliver, R.C. Long-term control of Diabetes mellitus and periodontitis. **J Clin Periodontol** 1993; 20: 431-5.
98. Ternoven, T. & Knuuttila, M. Relation of diabetes control to periodontal pocketing and alveolar bone level. **Oral Surgery, Oral Medicine Oral Pathology** 1986; 61: 346-349.
99. Thorstensson, H. & Hugoson, A. Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. **Journal of Clinical Periodontology** 1993; 20: 352-358.
100. Torres, J.M.R., Rodrigo, J.A.R. El síndrome clínico de diabetes mellitus. **In: Rull, J.A. et al. Diabetes Mellitus: complicaciones crónicas.** México: Interamericana, 1992, cap.1, p. 3-16.
101. Tsai, C., Hayes, C. & Taylor, G.W. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. **Community dentistry and oral epidemiology** 2002; 30: 182-192.
102. Ueta, E., Osaki, T. & Yamamoto, T. The prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. **J Oral Pathol Med** 1993; 22: 168-174.
103. Wautier, J.L., Guillausseau, P.J. Diabetes, advanced glycation endproducts and vascular disease. **Vasc Med** 1998; 3(2): 508-515.

104. Westfelt, E., Rylander, H., Blohmé, G., Jonasson, P., Lindhe, J. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. ***J Clin Periodontol* 1996**; 23: 92-100.
105. Willians, Jr., R.C. & Mahan, C.J. Periodontal diseases and diabetes in young adults. ***Journal of the American Medical Association* 1960**; 172: 776-778.
106. Wilson R.M. infection and diabetes mellitus. ***In: Pickup J.C., Williams W. eds. Textbook of Diabetes***. London: Blackwell Scientific Publications; 1991: 813-818.
107. Yalda, B., Offenbacher, S. & Collins, J. Diabetes as a modifier of periodontal disease experience. ***Periodontology* 2000**, 1994; 6: 37-49