



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Odontologia

Haila Passos Gonçalves

O efeito do tratamento periodontal não cirúrgico no controle metabólico de pacientes com periodontite e diabetes tipo 2 mal controlados

Rio de Janeiro

2020

Haila Passos Gonçalves

**O efeito do tratamento periodontal não cirúrgico no controle metabólico de
pacientes com periodontite e diabetes tipo 2 mal controlados**

Dissertação apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre, ao Programa
de Pós-Graduação em Odontologia, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área
de concentração: Periodontia.

Orientadores: Prof. Dr. Ricardo Guimarães Fischer

Prof. Dr. Luiz Eduardo Monteiro Dias da Rocha

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB/B

G635	Gonçalves, Haila Passos. O efeito do tratamento periodontal não cirúrgico no controle metabólico de pacientes com periodontite e diabetes tipo 2 mal controlados / Haila Passos Gonçalves. – 2020. 51 f. Orientadores: Ricardo Guimarães Fischer, Luiz Eduardo Monteiro Dias da Rocha Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Odontologia. 1. Periodontite - Terapia. 2. Diabetes mellitus tipo 2 - Prevenção e controle 3. Glicemia – Metabolismo. 4. Hemoglobina A Glicada – Metabolismo. 5. Biomarcadores – Metabolismo. I. Fischer, Ricardo Guimarães. II. Rocha, Luiz Eduardo Monteiro Dias da. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Odontologia. IV. Título. CDU 616.314
------	---

Bibliotecária: Adriana Caamaño CRB7/5235

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta Dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Haila Passos Gonçalves

O efeito do tratamento periodontal não cirúrgico no controle metabólico de pacientes com periodontite e diabetes tipo 2 mal controlados

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Periodontia.

Aprovada em 20 de fevereiro de 2020.

Orientadores:

Prof. Dr. Ricardo Guimarães Fischer
Faculdade de Odontologia – UERJ

Prof. Dr. Luiz Eduardo Monteiro Dias da Rocha
Faculdade de Odontologia – UERJ

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Marilisa Lugon Ferreira Terezan
Faculdade de Odontologia - UERJ

Prof.^a Dra. Magali Silveira Monteiro Ribeiro
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Alexandra Tavares Dias
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro
2020

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Cristina e Paulo Cesar, pelo amor que me dedicam. Sem o apoio de vocês essa empreitada não seria possível. Aos meus avós, Jesus e Vanda, meus maiores incentivadores. Ao meu marido, Bruno, que sempre acreditou em mim, me apoiando e estando ao meu lado. Ao meu amigo e padrasto, Roberto, por seus estímulos que sempre me impulsionam.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ricardo Guimarães Fischer pela confiança e orientação. Por ser um grande exemplo profissional e uma das pessoas mais generosas que tive a honra de conhecer.

Ao Prof. Dr. Luiz Eduardo Monteiro Dias da Rocha, pelas orientações cuidadosas e pertinentes que enriqueceram muito este trabalho.

À Prof.^a Dra. Magali Monteiro Ribeiro, seu incentivo foi fundamental para que me dedicasse à área acadêmica.

À equipe de Especialização de Periodontia da Pontifícia Universidade Católica (PUC)-Rio por serem grandes amigos/incentivadores e os responsáveis pela minha paixão pela periodontia.

À equipe de Periodontia da Graduação da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), pelos grandes ensinamentos que transmitiram e pelas oportunidades que recebi de crescimento profissional.

Às alunas do mestrado em periodontia, Carolina, Daniela, Jessica, Loreley e Monique, por caminharem comigo nessa trajetória.

À responsável pelo Laboratório, Bárbara Coelho, pela disponibilidade e ajuda em momentos importantíssimos.

À equipe da Fundação Oswaldo Cruz (FioCruz) do Prof. Dr. Paulo Renato Zuquim Antas, pelo acolhimento e ajuda.

Às minhas amigas Inacianas, com quem eu tenho a honra e alegria de dividir todas as etapas da vida.

Aos meus amigos de faculdade, que estão sempre ao meu lado.

À minha mãe, Cristina Passos, por me encorajar nos momentos difíceis e sempre apoiar minhas escolhas.

Ao meu pai, Paulo Cesar Torres Gonçalves, minha maior inspiração profissional. De quem eu herdei meu amor e dedicação à Odontologia.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

GONÇALVES, Haila Passos. **O efeito do tratamento periodontal não cirúrgico no controle metabólico de pacientes com periodontite e diabetes tipo 2 mal controlados**. 2020. 51f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

O *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) e a Periodontite são doenças inflamatórias crônicas, que possuem relação bidirecional. O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico no controle glicêmico e nas alterações de marcadores inflamatórios em pacientes com DM2 de difícil controle ($HbA1C \geq 8,5\%$) e com periodontite (estágios III e IV). Os pacientes foram randomizados em dois grupos. O grupo teste recebeu tratamento periodontal imediato, enquanto o grupo controle recebeu tratamento após três meses. Foram realizados exames periodontais, coleta de sangue para avaliação de biomarcadores com kit comercialmente disponível (Bio-Plex Pro™ - Human Cytokine Grp Panel 17-Plex) e avaliação dos níveis de hemoglobina glicada. Os dados clínicos e laboratoriais foram registrados no momento inicial e três meses após o fim do tratamento. O grupo teste apresentou uma melhora significativa para o índice de placa ($p=0,05$). Os níveis de $HbA1c$ apresentaram reduções nos grupos teste e controle; porém, apenas o grupo teste teve uma redução estatisticamente significativa ($p=0,05$). Os biomarcadores inflamatórios (IL-1 β , IL 23 e SCD 40) não apresentaram diferenças significativas entre os grupos e tempos analisados. Concluindo, o tratamento periodontal não cirúrgico melhorou os parâmetros periodontais clínicos em pacientes diabéticos mal controlados. A redução nos níveis de $HbA1c$ foi encontrada em ambos os grupos, mas significativa apenas no grupo teste. Os marcadores inflamatórios não mostraram diferenças estatísticas entre os grupos teste e controle nos tempos avaliados.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*. Periodontite. Tratamento periodontal.

ABSTRACT

GONÇALVES, Haila Passos. **The effect of non-surgical periodontal treatment in the metabolic control of patients with periodontitis and poorly controlled diabetes type 2.** 2020. 51f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Diabetes Mellitus type 2 (DM2) and periodontitis are chronic inflammatory diseases that have a bidirectional relationship. The aim of the present study was to evaluate the effect of non-surgical periodontal treatment on glycemic control and changes in inflammatory markers in patients with poor control DM2 ($HbA1C \geq 8.5\%$) and with periodontitis (stages III and IV). Patients were randomized into two groups. The test group received immediate periodontal treatment, while the control group received treatment after 3 months. Periodontal examinations, blood collection for the evaluation of biomarkers were performed with a commercially available kit (Bio-Plex Pro™ - Human Cytokine Grp Panel 17-Plex) and evaluation of glycated hemoglobin levels. Clinical and laboratory data were recorded at baseline and at 3 months after treatment. The test group showed a significant improvement for plaque index ($p = 0.05$). HbA1c levels showed reductions in the test and control groups; however, only the test group had a statistically significant reduction ($p = 0.05$). The inflammatory biomarkers (IL-1 β , IL 23 and SCD 40) did not show significant differences between the groups and times analyzed. In conclusion, non-surgical periodontal treatment improved clinical periodontal parameters in poorly controlled diabetic patients. The reduction in HbA1c levels was found in both groups, but only significant in the test group. The inflammatory markers did not show statistical differences between the test and control groups at the evaluated times.

Keywords: Diabetes mellitus. Periodontitis. Periodontal treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Estágios da periodontite	15
Figura 2 –	Gradação da periodontite	17
Figura 3 –	Abordagem para metas individualizadas no controle glicêmico	21
Tabela 1 –	Média ($\pm$ desvio padrão) da idade, tempo de diagnóstico de DM e número de dentes, além da frequência do gênero feminino e raça branca, dos grupos controle e teste	36
Tabela 2 –	Média ($\pm$ desvio padrão) do índice de placa (IP), sangramento a sondagem (SS), profundidade de bolsa (PBS) e nível de inserção clínica (NIC) nos momentos T0 (inicial) e T1 (90 dias), nos grupos controle e teste	37
Tabela 3 –	Média ($\pm$ desvio padrão) dos níveis de Hemoglobina Glicada nos tempos T0 (inicial) e T1 (90 dias)	38
Tabela 4 –	Média ($\pm$ desvio padrão) dos marcadores inflamatórios IL-1 β , IL 23 e SCD 40, nos tempos T0 (inicial) e T1 (90 dias) nos grupos teste e controle	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGEs	<i>Advanced Glycation Endproducts</i>
CAD	Cetoacidose diabética
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
FO-UERJ	Faculdade de Odontologia – Universidade do Estado do Rio de Janeiro
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IC	Intervalo de confiança
IEDE	Instituto de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione
IL	Interleucina
IP	Índice de placa
IPV	Índice de placa visível
NIC	Nível de inserção clínica
OPG	<i>Osteoprotegerin</i>
PBS	Profundidade de bolsa à sondagem
PCR	Proteína c-reativa
RAGE	<i>Receptor for Advanced Glycation Endproducts</i>
RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa- β ligand</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SCD40	CD40 Solúvel
SS	Sangramento à sondagem

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
β	Beta
$\geq$	Maior ou igual
$>$	Maior
Mm	Milímetros
Mmol/mol	Milimol por Mol
$<$	Menor
$\pm$	Desvio padrão
=	Igual

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	REVISÃO DE LITERATURA	14
1.1	Periodontite: classificação e diagnóstico	14
1.2	<i>Diabetes Mellitus</i>: classificação e diagnóstico	18
1.2.1	<u>Hemoglobina Glicada</u>	19
1.3	A relação bidirecional do DM e a periodontite	21
1.3.1	<u>Mecanismos de ligação entre DM e doenças periodontais</u>	23
1.3.1.1	Microbiota	23
1.3.1.2	Mecanismos Inflamatórios	24
1.3.1.3	Marcadores	26
1.3.1.3.1	Interleucina 1 β (IL -1 β)	26
1.3.1.3.2	Interleucina 23 (IL 23)	26
1.3.1.3.3	SCD40	27
1.4	O tratamento periodontal em pacientes diabéticos	27
2	PROPOSIÇÃO	30
3	MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1	Local do estudo	31
3.2	Aspectos éticos	31
3.3	Desenho do estudo	31
3.4	Seleção dos pacientes	31
3.4.1	<u>Crterios de inclusão</u>	32
3.4.2	<u>Crterios de exclusão</u>	32
3.5	Coleta de dados odontológicos	33
3.5.1	<u>Anamnese</u>	33
3.5.2	<u>Exames periodontais</u>	33
3.6	Coleta sanguínea e análise imunoinflamatória	34
3.7	Randomização e tratamento	34
3.8	Análise estatística	35
4	RESULTADOS	36
5	DISCUSSÃO	39

CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	48
ANEXO - Comitê de Ética em Pesquisa	50

INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção/ação da insulina ou ambos. A hiperglicemia crônica do diabetes está associada à disfunção e falha de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (1).

Vários processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento do *diabetes*. Estes variam desde a destruição autoimune das células β do pâncreas com consequente deficiência de insulina até anormalidades que resultam em resistência à ação da insulina. A base das anormalidades no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas no *diabetes* ocorre pela ação deficiente da insulina nos tecidos-alvo. Esta ação deficiente da insulina resulta da secreção inadequada de insulina ou da resposta tecidual diminuída à insulina (1).

Em 2017, existiam 451 milhões de pessoas com DM em todo o mundo. Espera-se que esses números aumentem para 693 milhões até 2045. Estima-se que quase metade de todas as pessoas (49,7%) que vivem com *diabetes* não são diagnosticadas. A alta prevalência de DM tem importantes aspectos sociais, implicações financeiras e de desenvolvimento, especialmente em países de baixa e média renda (2).

Em pacientes com DM, o risco de complicações esteve fortemente associado à hiperglicemia prévia. Cada redução de 1% na HbA1c média atualizada foi associada a amplas reduções nos desfechos desfavoráveis do diabetes, como amputações, infarto agudo do miocárdio e mortalidade (3).

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial associada ao biofilme da placa disbiótica e à inflamação mediada pelo hospedeiro, definida pela destruição progressiva das estruturas de suporte dentário (4). A formação do biofilme bacteriano inicia a inflamação gengival; no entanto, o início e a progressão da periodontite dependem das mudanças disbióticas no microbioma, em resposta aos nutrientes de produtos inflamatórios gengivais e dos produtos gerados pela degradação dos tecidos (que enriquecem algumas espécies), além dos mecanismos antibacterianos que tentam conter o desafio microbiano na área do sulco gengival após o início da inflamação. As evidências atuais apoiam que a doença sofra influências multifatoriais, com múltiplas respostas imunoinflamatórias, que tornam mais provável

a alteração do microbioma disbiótico em alguns pacientes do que em outros e, provavelmente a gravidade da doença para esses indivíduos (5).

O DM também se correlaciona com a periodontite. Representa um enorme desafio à saúde pública e é, de longe, a principal doença sistêmica que afeta a periodontite em termos de extensão da população atingida (6). O DM é reconhecido como um importante “fator de risco” para doenças periodontais e associado ao aumento significativo da prevalência e severidade da periodontite (7). O controle glicêmico deficiente do DM está associado a um pior estado periodontal e seus desfechos. A Periodontite está associada à disglícemia e aumento da resistência à insulina em pessoas com diabetes, bem como ao aumento do risco de *diabetes* incidente e suas complicações, incluindo mortalidade (8).

A redução da HbA1c associada ao tratamento periodontal não cirúrgico (que consiste em raspagem e alisamento radiculares) em pacientes com DM, parece ter efeitos significantes na saúde sistêmica. Dessa forma, o tratamento periodontal poderia ser preconizado em pacientes diabéticos (9). A diminuição da carga inflamatória gerada pela periodontite tem implicações importantes no controle metabólico. Existem evidências moderadas de alguns estudos controlados em humanos que mostram que o tratamento periodontal pode afetar os níveis de circulação de mediadores que estão associados à homeostase da glicose em pacientes com DM (10).

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico no controle glicêmico e nas alterações de marcadores inflamatórios em pacientes com DM2 de difícil controle (com HbA1C inicial $\geq 8,5\%$) e com periodontite (estágios III e IV).

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Periodontite: classificação e diagnóstico

A periodontite é caracterizada por inflamação associada a microrganismos e mediada pelo hospedeiro, que resulta em perda do suporte periodontal. Isso é detectado como perda de inserção clínica (com referência à junção cimento-esmalte) pela avaliação circunferencial da dentição erupcionada com uma sonda periodontal padronizada. No contexto clínico, o paciente apresentará um quadro de periodontite quando: for detectável a perda de inserção clínica interdental em dois ou mais dentes não adjacentes, ou; quando for identificada perda de inserção nas faces livres ≥ 3 mm com profundidade de bolsa > 3 mm em ≥ 2 dentes (5).

Com base na fisiopatologia da doença, três formas claras de periodontite foram identificadas: a) Periodontite necrosante; b) Periodontite como uma direta manifestação de doença sistêmica; c) Periodontite (4).

A grande maioria dos casos clínicos de periodontite não apresenta características locais de periodontite necrosante ou características sistêmicas de um distúrbio imunológico raro com uma manifestação secundária de periodontite: são diagnosticados apenas como “periodontite”. Após o diagnóstico, esses casos serão caracterizados por um sistema de estadiamento e graduação que descreve a apresentação clínica e outros elementos que afetam o manejo clínico, o prognóstico e influências potencialmente mais amplas na saúde bucal e sistêmica (4,5).

O estadiamento classifica a severidade e extensão com base nos danos mensuráveis ao periodonto causados pela doença e, também, avalia a complexidade de controle da doença em relação ao manejo de longo prazo da estética e função da dentição. O estágio I (inicial) representa a fronteira entre a gengivite e a periodontite. É o estágio inicial da perda de inserção clínica (com apenas 1 a 2 mm), com máxima profundidade de sondagem encontra igual a 4 mm e perda óssea em sua maioria horizontal (radiograficamente menor que 15% do terço coronal). No estágio II (moderada), a perda de inserção interproximal é de 3 a 4 mm, com profundidades menores ou iguais a 5 mm e perda óssea horizontal predominante (radiograficamente

15 a 33% do terço coronário). No estágio III a perda de inserção interproximal é igual ou maior que 5 mm, as profundidades de bolsa são maiores ou iguais a 6 mm com perda óssea vertical de 3 mm ou mais e envolvimento de furca (classe II e III). A partir do estágio III, os danos ao aparato de suporte são mais significantes, havendo um maior risco de perda dentária. O estágio IV inclui uma perda de dentes maior ou igual a cinco elementos e, em adição aos eventos que ocorrem no estágio III, há a necessidade de uma complexa reabilitação devida à: disfunção mastigatória, trauma oclusal secundário (grau de mobilidade dos dentes ≥ 2) e colapso de mordida (5).

Figura 1 - Estágios da periodontite

Estágios da periodontite		Estágio I	Estágio II	Estágio III	Estágio IV
		Periodontite inicial	Periodontite moderada	Periodontite Severa (com potencial adicional para perda dentária)	Periodontite avançada (com extensiva perda dentária e potencial para perda da dentição)
Severidade	Nível clínico de inserção interdental (avaliada no sítio de maior perda)	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Perda óssea radiográfica	Terço coronário (<15%)	Terço coronário (15-33%)	Extendendo-se para o terço médio ou apical da raiz	Extendendo-se para o terço médio ou apical da raiz
	Perda dentária	Sem perda dentária ocasionada por periodontite		Perda dentária de até 4 dentes (ocasionada por periodontite)	Perda dentária de 5 ou mais dentes (ocasionada por periodontite)

Fonte: Tonetti et al. (5).

A gradação fornece informações suplementares sobre características biológicas da doença, incluindo uma análise histórica da taxa de progressão da periodontite, avaliação do risco de progressão adicional; análise de possíveis resultados não satisfatórios do tratamento. A gradação é baseada em critérios primários, representados pela avaliação de evidências de progressão, diretas ou indiretas. Sempre que disponível, o critério “direto” será usado: ele determina o acompanhamento longitudinal de dados radiográficos do paciente, para avaliar níveis

clínicos de inserção ou perda óssea. Quando não houver esse registro, o critério indireto será preconizado. A evidência será baseada na avaliação da medida da perda óssea radiográfica em porcentagem do comprimento da raiz (do dente mais comprometido) dividida pela idade do paciente. Com base nesses resultados, o paciente será classificado com “grau” de acordo com sua taxa de progressão: a) taxa lenta; b) taxa moderada; c) taxa rápida. Essa gradação pode ser modificada se o paciente apresentar fatores de risco (5).

Os fatores de risco apresentam uma associação com uma maior progressão da doença e podem apresentar um potencial de resposta pior para as terapias: por isso são considerados como fatores modificadores. Para determinar a gradação do paciente, devemos considerar dois fatores principais: o fumo (relacionado à quantidade diária de cigarros consumida) e DM (pacientes normoglicêmicos tem taxa de progressão lenta – Grau A –, pacientes com HbA1c <7.0%, taxa moderada – Grau B – e, aqueles que apresentam HbA1c $\geq$ 7.0%, taxa rápida –Grau C) (4).

Figura 2 – Gradação da periodontite

Gradação da periodontite			Grau A: Taxa de progressão lenta	Grau B: Taxa de progressão moderada	Grau C: Taxa de progressão acelerada
Critérios primários	Evidência direta de progressão	Dados longitudinais (radiográficos)	Sem evidência de perda nos últimos 5 anos	< 2mm nos últimos 5 anos	≥2mm nos últimos 5 anos
	Evidência indireta de progressão	% de perda óssea/idade	<0.25	0.25-1.0	>1.0
		Fenótipo	Muitos depósitos de biofilme com baixos níveis de destruição	Destruição compatível com os depósitos de biofilme	Destruição excede a expectativa em relação os depósitos de biofilme
Modificadores de grau	Fatores de risco	Fumo	Não fumante	<10 cigarros/dia	≥10 cigarros/dia
		Diabetes	Normoglicemia/ sem diagnóstico de diabetes	HbA1c < 7.0% em pacientes diabéticos	HbA1c ≥7.0% em pacientes diabéticos

Fonte: Tonetti et al. (5).

Em resumo, o diagnóstico deve ser feito de forma individual, respeitando três etapas: a) Com base no contexto clínico, o paciente é classificado clinicamente como um caso de periodontite; b) a forma de periodontite é definida; c) ocorre a determinação de estágio e grau da doença.

Desta forma, classificamos o paciente por outras dimensões além da gravidade e extensão da doença, avaliando também a complexidade de manejo que o caso demanda e do risco que apresenta para uma maior progressão e/ou resposta menos previsível à terapia periodontal convencional (4).

1.2 *Diabetes Mellitus*: classificação e diagnóstico

O DM é uma doença crônica do metabolismo, causada pela falha do organismo em produzir o hormônio insulina ou em usar, efetivamente, sua produção de insulina. A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas que permite ao corpo direcionar a glicose da corrente sanguínea para as células em busca de energia. Sem esse hormônio vital, a glicose se acumula na corrente sanguínea e pode resultar em complicações incapacitantes, com risco de vida (11).

O *diabetes* pode ser classificado nas seguintes categorias gerais: *Diabetes* tipo 1, devido à destruição autoimune das células β , geralmente levando à deficiência absoluta de insulina; *Diabetes* tipo 2 causada por uma perda progressiva da secreção de insulina das células β com frequência no contexto da resistência à insulina, ou; *Diabetes mellitus* gestacional: diabetes diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre de gravidez que não era claramente manifesto de diabetes antes da gestação (1).

Diabetes tipo 1 e tipo 2 são doenças heterogêneas nas quais a apresentação clínica e a progressão da doença podem variar consideravelmente. A classificação é importante para determinar a terapia, mas alguns indivíduos não podem ser claramente classificados como portadores de *diabetes* tipo 1 ou tipo 2 no momento do diagnóstico. Os paradigmas tradicionais de *diabetes* tipo 2, que ocorrem apenas em adultos e *diabetes* tipo 1, em crianças, não são mais precisos, pois as duas doenças ocorrem em ambas as faixas etárias. Crianças com *diabetes* tipo 1 geralmente apresentam os sintomas característicos de poliúria/polidipsia e aproximadamente um terço apresentam cetoacidose diabética (CAD). O início do *diabetes* tipo 1 pode ser mais variável em adultos e pode não apresentar os sintomas clássicos observados em crianças. Ocasionalmente, pacientes com *diabetes* tipo 2 podem apresentar CAD. Embora possam ocorrer dificuldades em distinguir o tipo de diabetes em todas as faixas etárias de início, o verdadeiro diagnóstico se torna mais evidente ao longo do tempo (1).

Tanto no *diabetes* tipo 1 quanto no tipo 2, diversos fatores genéticos e ambientais podem resultar na perda progressiva da quantidade e/ou função das células β que irão se manifestar clinicamente como hiperglicemia. Quando a hiperglicemia ocorre, pacientes com todas as formas de *diabetes* correm risco de desenvolver as mesmas complicações crônicas, embora as taxas de progressão

possam diferir. A identificação de terapias individualizadas para *diabetes* no futuro exigirá uma melhor caracterização dos muitos caminhos para a morte ou disfunção das células β (1).

O *diabetes* pode ser diagnosticado com base nos critérios de glicose no plasma, no valor da glicemia de jejum e no valor de 2 h de glicose no plasma durante um teste oral de tolerância à glicose (de 75 g) ou nos critérios de HbA1c. HbA1c, também reconhecida como hemoglobina glicada ou glicosilada – avalia uma média de glicose no sangue por um período de aproximadamente de três meses (12).

Para diagnóstico de DM através da HbA1c os valores podem variar. A ADA e a Organização Mundial da Saúde consideram valores $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol) (1,2).

1.2.1 Hemoglobina Glicada

A HbA1c reflete a glicemia média em aproximadamente três meses e, além de ser importante para o diagnóstico, possui forte valor preditivo para complicações do *diabetes* (3).

O teste de HbA1C deve ser realizado rotineiramente em todos os pacientes com *diabetes* — na avaliação inicial e como parte dos cuidados continuados. A medição aproximadamente a cada três meses determina se as metas glicêmicas dos pacientes foram atingidas e mantidas. O tempo de três meses pode ser justificado pela renovação celular, os glóbulos vermelhos normalmente apresentam uma vida útil entre 8 a 12 semanas (13). A frequência do teste de HbA1C deve depender da situação clínica, do regime de tratamento e do julgamento do clínico. O uso do teste HbA1C pode sugerir mudanças de tratamento mais oportunas durante os encontros entre pacientes e profissionais de saúde. Pacientes com *diabetes* tipo 2 com glicemia estável (dentro do objetivo) devem realizar o teste apenas duas vezes por ano. Pacientes com tratamento instável ou em situações intensivas podem necessitar de testes com maior frequência (14).

O teste faz uma mensuração indireta da média da glicemia e pode apresentar algumas limitações. A HbA1c não mensura a variação da glicose ou hipoglicemia. Pacientes que apresentem condições que afetam a renovação dos glóbulos

vermelhos (anemias, transfusões de sangue recentes, drogas) podem apresentar resultados alterados (14).

O controle glicêmico é a chave para o sucesso no tratamento de pacientes com DM, a hiperglicemia prolongada está fortemente associada com as complicações da doença. Stratton et al. (3) realizaram um estudo prospectivo observacional e concluíram que qualquer redução na HbA1c reduzirá o risco de complicações, sendo o menor risco encontrado naqueles com valores de HbA1c em uma faixa <6,0%. Cada redução de 1% na HbA1c está associada com uma redução de risco relativo: 14% de redução para infarto do miocárdio, 43% de amputações, 12% de derrames cerebrais, 37% para complicações microvasculares e 21% para mortes relacionadas ao *diabetes* (3).

Anualmente a *American Diabetes Association* lança atualizações para "Padrões de Assistência Médica em Diabetes". Com o intuito de fornecer objetivos, diretrizes gerais e ferramentas para avaliar o tratamento de DM. Dentre diversas condutas clínicas, estão também as recomendações para metas de HbA1c. Na publicação de 2019, "*Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes*" as metas para pacientes adultos (não grávidas) são de HbA1c <7% (53 mmol / mol). Com base no julgamento médico e na preferência do paciente, a obtenção de níveis mais baixos de HbA1c (como <6,5%) pode ser aceitável, se isso puder ser alcançado com segurança, sem hipoglicemia significativa ou outros efeitos adversos do tratamento. Objetivos menos rigorosos de HbA1c (como <8% [64 mmol / mol]) podem ser apropriados para pacientes com histórico de hipoglicemia grave, expectativa de vida limitada, complicações microvasculares ou macrovasculares avançadas, condições comórbidas extensas ou *diabetes* de longa data, quando é difícil alcançar o objetivo, mesmo que o paciente receba educação em autogerenciamento do *diabetes*, monitoramento adequado da glicose e doses efetivas de múltiplos agentes redutores da glicose (incluindo insulina (14)). As metas devem ser reavaliadas ao longo do tempo com base nos critérios da Figura 3.

substancialmente mais prevalente em pacientes com *diabetes* tipo 2 do que nos não diabéticos. A periodontite se apresentou de forma mais severa nesse grupo de pacientes, com perda clínica de inserção e osso alveolar mais precoce. A taxa de pacientes com doença periodontal em pacientes diabéticos foi quase três vezes maior que em pacientes não diabéticos. Concluiu, também, que a periodontite representa uma complicação frequente do DM (reconhecida como a “sexta complicação”) (7).

Kinane et al. (15) realizaram uma revisão cujo objetivo foi abordar como os fatores ambientais modificaram a doença periodontal. Avaliaram fatores como imunossupressão, hormônios sexuais, osteoporose e *diabetes*. Concluíram que o DM está associado a um risco aumentando de periodontite, porém essa associação pode variar dependendo da suscetibilidade à periodontite entre as populações e que o controle do DM é um importante fator nessa relação. O controle glicêmico deficiente do DM está associado a um pior estado periodontal e seus desfechos (15).

Thorslensson et al. (16) realizaram um estudo longitudinal com dois grupos de pacientes com DM tipo 2, sendo o “teste” com doença periodontal grave (perda óssea alveolar superior a 1/3 do comprimento das raízes) e o “controle” com doença periodontal leve (apenas gengivite ou perda óssea não excedendo 1/3 do comprimento das raízes). A mediana do tempo de acompanhamento foi de seis anos. Foram selecionados 39 pares caso-controle. E diversas variáveis médicas foram analisadas como peso, insulina, pressão arterial sistólica e diastólica, HbA1c, entre outros. Os resultados mostraram que pacientes com doença periodontal grave apresentaram maiores complicações do DM que pacientes com comprometimento periodontal leve (16).

Um estudo realizado por Taylor et al. (17) testou a hipótese de que a Periodontite grave em pacientes com DM (não dependentes de insulina) aumentasse o risco para um pior controle glicêmico. Eles utilizaram dados longitudinais de uma população de índios do rio Gila: todos os indivíduos eram dentados, com idade entre 18 e 67 anos e o tempo de acompanhamento foi de 2 anos. O controle inadequado da glicemia foi considerado para valores de HbA1c iguais ou maiores que 9%. Os resultados obtidos confirmaram a periodontite grave como um fator de risco para um controle glicêmico precário e sugeriram que os médicos que tratam pacientes com DM devem estar atentos aos sinais da periodontite (17).

Costa et al. (18) avaliaram a associação entre o estado periodontal e as mudanças nos níveis de HfbA1c em pacientes com DM. Foram incluídos 80 pacientes

(56,0 ± 8,9 anos) com *diabetes* e não fumantes. Os níveis de HbA1c foram recuperados através de prontuários médicos. A profundidade de bolsa e a perda de inserção clínica foram registradas. Os pacientes foram examinados em dois momentos, em um intervalo médio de 38,6 (± 6,6 meses). Concluiu-se que a progressão da periodontite foi associada ao aumento da HbA1c nos diabéticos tipo 2. A identificação desses fatores de risco sugeriram que o tratamento periodontal pode melhorar o controle glicêmico do tipo 2 diabéticos (18).

Evidências indicam que a própria inflamação periodontal pode contribuir para o aparecimento e persistência da hiperglicemia (19). Existe uma alta associação entre um quadro periodontal desfavorável e as complicações do *diabetes* (como cardiovasculares e retinopatia) (8). Nessa via bidirecional, é bem aceito que pacientes com DM têm maior probabilidade de ter ou desenvolver periodontite (20, 21).

Em resumo, DM é um fator de risco para periodontite (6,22,23) e a periodontite têm um efeito negativo no controle do DM (hiperglicemia) e em suas complicações (22,24).

1.3.1 Mecanismos de ligação entre DM e doenças periodontais

1.3.1.1 Microbiota

Preshaw et al. (22) realizaram uma revisão sobre a relação bidirecional entre DM e periodontite. Destacaram que, comparativamente, o número de estudos que investigaram o papel dos mecanismos inflamatórios na ligação entre periodontite e *diabetes* é amplamente maior do que os poucos que investigaram as relações entre a microbiota oral e o *diabetes*. Em alguns estudos avaliados a microbiota subgingival encontrada foi semelhante em diabéticos e não diabéticos. Em outros, resultados levemente maiores para patógenos foram encontrados. Concluíram que, provavelmente, existam diferenças sutis na composição microbiana do biofilme subgingival entre indivíduos com *diabetes* e aqueles sem, mas a relevância clínica disso não é clara. Tais diferenças podem ocorrer pelo efeito do *diabetes* na alteração

do ambiente local dentro da bolsa periodontal, de modo que o crescimento de certas espécies bacterianas fosse favorecido (22).

Em um estudo recente, Polak e Shapira (2017) indicaram uma associação entre um metabolismo de glicose alterado (em *diabetes* e *pré-diabetes*) e mudanças no microbioma periodontal. Porém, não observaram dados que confirmem uma relação causal entre o um disbiose no microbioma periodontal e a presença do DM (10).

As abordagens tradicionais de análises da microbiota periodontal não relatam diferenças consistentes entre pessoas com ou sem *diabetes* (8). Em pacientes *diabéticos* o nível de controle glicêmico também não parece influenciar a composição do biofilme subgengival (25).

1.3.1.2 Mecanismos Inflamatórios

Taylor et al. (25) realizaram uma extensa revisão para avaliar as evidências para os mecanismos patogênicos que associam DM e periodontite. Os estudos avaliaram que um estado de hiperglicemia pode levar a diversos processos deletérios. A hiperglicemia conduz uma formação irreversível de produtos finais de glicação avançada (AGEs [do inglês, *Advanced Glycation Endproducts*]) e a expressão do seu principal receptor de sinalização RAGE (do inglês, *Receptor for Advanced Glycation Endproducts*). Essa interação, por sua vez, leva à disfunção das células imunes, altera o fenótipo e a função de outras células-chave no periodonto e contribui para o desequilíbrio e aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF- α , IL-6). A hiperglicemia também contribui para níveis aumentados de espécies reativas de oxigênio (ROS [do inglês, *reactive oxygen species*]) e um estado de estresse oxidativo, direta e indiretamente, através do eixo AGE/RAGE, promovendo mudanças quantitativas e qualitativas nos perfis de citocinas. Finalmente, a hiperglicemia modula a relação RANKL/OPG (do inglês, *Receptor activator of nuclear factor kappa- β ligand/osteoprotegerin*) (reguladores da osteoclastogênese), direta e indiretamente, através do eixo AGE/RAGE, levando a uma maior inflamação e destruição. Simultaneamente, ocorrem efeitos das mudanças ecológicas no biofilme subgengival e nas adipocinas circulantes, geradas devido à adiposidade e dislipidemia associadas ao *diabetes*, em um ciclo vicioso de disfunção e inflamação celular. O resultado final

é uma perda de equilíbrio, quando o tecido periodontal tem uma acelerada destruição e reparo prejudicado, levando a periodontite acelerada e grave. Diversos dessas associações são bidirecionais, por exemplo, o estado pró-inflamatório alimenta ainda mais a geração de AGEs, ROS e adipocinas, aumenta a proporção RANKL/OPG e ajuda as bactérias subgengivais patogênicas prosperar (25).

Preshaw et al. (22) realizaram uma revisão sobre os mecanismos patogênicos que correlacionam DM e periodontite. Respostas inflamatórias exacerbadas e desreguladas estavam no centro da interação bidirecional entre as doenças. O estado hiperglicêmico resultou em vários efeitos pró-inflamatórios que impactam em vários sistemas do corpo, incluindo os tecidos periodontais. As adipocinas produzidas pelo tecido adiposo incluíram mediadores pró-inflamatórios como TNF- α , IL-6 e leptina. O estado hiperglicêmico resultou na deposição de AGEs nos tecidos periodontais, e a ligação do receptor à AGE resulta na liberação local de citocinas e respostas inflamatórias alteradas. A função dos neutrófilos também foi alterada no estado diabético. A produção local de citocinas nos tecidos periodontais pode, por sua vez, afetar o controle glicêmico através da exposição sistêmica e um impacto na sinalização da insulina. Todos esses fatores combinados contribuíram para respostas inflamatórias desreguladas nos tecidos periodontais em resposta ao desafio crônico de bactérias iniciado pelo biofilme subgengival e que foram ainda mais exacerbadas pela elevação desses marcadores (22).

Polak e Shapira (10) revisaram estudos clínicos em humanos e em animais, e encontraram níveis elevados de IL1- β , TNF- α , IL-6, RANKL/OPG e oxigênio na *diabetes* mal controlada, o que pode levar ao agravamento do estado periodontal. Por outro lado, indivíduos com *diabetes* e periodontite exibiram altos níveis de TNF- α , PCR (proteína c-reativa) e mediadores de estresse oxidativo circulantes, que podem levar a dificuldades no controle do *diabetes*. No entanto, os autores sugeriram que o tratamento periodontal bem-sucedido foi capaz de reduzir esses níveis (10).

1.3.1.3 Marcadores

1.3.1.3.1 Interleucina 1 β (IL -1 β)

Em pacientes diabéticos com periodontite, uma hiperresponsividade de monócitos e macrófagos foi encontrada. Isso pode resultar em uma sinalização aumentada na produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , considerada uma potente citocina pró-inflamatória, envolvida no processo destrutivo da periodontite (26). Pacientes com DM apresentavam níveis maiores de IL-1 β no fluido crevicular gengival do que pacientes saudáveis; e, um pior controle glicêmico nesses pacientes também está associado à elevação da IL-1 β (diferenças significantes foram verificadas em pacientes com HbA1c $\geq$ 8) (27).

Correa et al. (28) avaliaram o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes diabéticos, verificando os efeitos no estado periodontal e na redução de IL-1 β e proteases. Todos os parâmetros clínicos apresentaram melhoras significantes. Além disso, tratamento foi efetivo na redução dos níveis de IL-1 β e metaloproteinases 8 e 9 no fluido crevicular gengival (28).

1.3.1.3.2 Interleucina 23 (IL 23)

A IL-23 é produzida por células dendríticas e macrófagos. Essa citocina estimula a síntese de IL-17, que promove a síntese de outras citocinas pró-inflamatórias (incluindo IL-1 β e IL-6 e TNF- α) (29). Níveis elevados de IL-23 foram encontrados nos tecidos gengivais em sítios apresentando perda de inserção e esse aumento foi correlacionado positivamente com a severidade da perda (30).

1.3.1.3.3 SCD 40

Em pacientes com DM tipo 2, um bom controle glicêmico pode reduzir significativamente as taxas de desfechos das Doenças Cardiovasculares (14). O CD40 solúvel (SCD 40) desempenha um papel central na patogênese da aterosclerose e têm expressão aumentada em placas ateroscleróticas (31). O SCD 40 pode mediar a função de macrófagos, sua ativação além de acelerar a aterosclerose, pode atenuar a arteriogênese (alargamento das artérias existentes que aumentam o fluxo sanguíneo) (32). Altos níveis de SCD40 estão associados a desfechos cardiovasculares adversos (33). Esse marcador foi relacionado a doença periodontal, uma forte associação nos seus níveis foi encontrada quando comparada com pacientes saudáveis (34,35).

1.4 O tratamento periodontal em pacientes diabéticos

O tratamento periodontal não cirúrgico engloba os procedimentos de raspagem e alisamento radiculares. Os métodos para desbridamento das superfícies radiculares podem ser realizados através de instrumentação manual ou ultrassônica, além de terapias ablasivas com laser (36).

Os objetivos da terapia não cirúrgica são: remover os depósitos bacterianos calcificados (cálculo) e desorganizar o biofilme, remover os fatores retentivos de placa, prover condições adequadas de higienização e principalmente reduzir a inflamação dos tecidos periodontais (37).

Engelbreton e Kocher (38) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise sobre os efeitos benéficos do tratamento periodontal sobre o DM. Concluíram que há uma redução modesta de HbA1c resultante da terapia periodontal em pacientes com DM tipo 2. Porém, observaram que, na literatura, ainda há falta de ensaios multicêntricos com tamanho de amostra suficiente (38).

Corbella et al. (39) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise, cujo objetivo foi investigar se o tratamento periodontal não cirúrgico reduz a HbA1c em pacientes diabéticos. Um total de 15 estudos foi incluído, todos com acompanhamento

mínimo de três meses. O efeito do uso adjunto de antimicrobianos também foi avaliado. Uma redução de 0,38% (intervalo de confiança de 95% [IC] -0,23 a -0,53) após 3-4 meses ($p < 0,001$) e de 0,31% (IC95% 0,11 a -0,74) após seis meses ($p = 0,15$) de acompanhamento foi encontrada para HbA1c, favorecendo o grupo de tratamento. Nos participantes tratados com antimicrobianos, um aumento não significativo de HbA1c foi observado três meses após o tratamento. Em conclusão, o tratamento periodontal não cirúrgico melhorou o controle metabólico em pacientes com periodontite e DM (39).

Madianos e Koromantzios (9) verificaram, em uma revisão sistemática, o efeito da raspagem e alisamento radicular versus o não tratamento ou o tratamento retardado foi avaliado em oito meta-análises. Uma redução na HbA1c em 3-4 meses foi registrada em todas as revisões para os grupos tratados, variando entre 0,27% até 1,03%. No acompanhamento de seis meses após o tratamento, os resultados da redução variaram entre 0,02% e 1,18%. A redução da HbA1c associada ao tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes com DM pareceu ter efeitos significantes na saúde sistêmica. Por isso, recomendaram que o tratamento periodontal deve ser preconizado em pacientes diabéticos (9).

Simpson et al. (11) realizaram uma revisão sistemática (Cochrane) sobre o tratamento da periodontite para controle glicêmico em pacientes com DM. Foram incluídos 35 estudos. As variações entre os estudos incluíram dados variados de: idades (entre 18 e 80 anos), duração do acompanhamento (entre 3 e 12 meses), uso de terapias com antiglicemiantes, e a inclusão de participantes com níveis iniciais variáveis de HbA1c (entre 5,5% e 13,1%). Os resultados demonstraram que existem poucas evidências que afirmem que tratamento da periodontite, através da raspagem e alisamento radicular, melhora o controle glicêmico em pacientes diabéticos. Apesar de terem relatado uma média de redução percentual da HbA1c foi de 0,29% em 3-4 meses, ressaltaram que não existem evidências suficientes para demonstrar que isso seja mantido após quatro meses (11).

Taylor et al. (25), após uma extensa revisão de estudos, concluíram que, não existe um consenso a respeito das mudanças nos mediadores após o tratamento periodontal, apesar das melhoras clínicas encontradas em pacientes com periodontite e DM (25).

Existem evidências moderadas de alguns estudos controlados em humanos que demonstraram que o tratamento periodontal pode afetar os níveis de circulação

de mediadores associados à homeostase da glicose em pacientes portadores DM (10).

Artese et al. (40) relataram a existência de um extenso número de revisões que avaliaram o efeito do tratamento periodontal no controle glicêmico (como desfecho principal), havendo foco limitado em outros desfechos sistêmicos (como níveis de marcadores inflamatórios). Por essa razão, realizaram uma revisão sistemática para responder à seguinte questão: o tratamento periodontal pode alterar os níveis de biomarcadores inflamatórios em pacientes com periodontite e DM? Os resultados encontrados sustentaram a hipótese de que o tratamento periodontal reduz os níveis séricos de TNF- α e PCR em indivíduos com DM tipo 2. A diminuição da carga inflamatória teve importantes implicações para o controle metabólico e pode, em parte, explicar os mecanismos que ligam a periodontite e o aumento do risco de complicações em pessoas com DM (40).

A magnitude das reduções de HbA1c obtidas em curto prazo pelas intervenções periodontais é semelhante à alcançada pela adição de uma nova medicação no regime farmacológico do paciente diabético. Se essas reduções forem mantidas a longo prazo, isso poderá contribuir para a redução dos desfechos desfavoráveis do DM e mortalidade. Nenhum limiar específico de resolução da periodontite foi identificado como necessário para realizar a redução da HbA1c. A terapia periodontal resultou em redução dos níveis de HbA1c. Logo, concluíram que os pacientes diabéticos se beneficiam com a terapia periodontal (8).

A Federação Internacional de Diabetes lança, a cada dois anos, uma atualização do “IDF Diabetes Atlas”. Na última edição, disponibilizada em 2019, há um tópico específico para “Diabetes e cuidados orais”, que aborda o tratamento periodontal não cirúrgico e sua associação com muitos estudos que comprovam reduções clinicamente significantes nos níveis de HbA1c em pacientes com DM tipo 2 três meses após o tratamento periodontal. Além disso, há uma menção à inclusão realizada pela ADA sobre o tópico “Visitas ao dentista para atendimento odontológico abrangente e exame periodontal” como parte de uma rotina inicial nos tratamentos de pacientes diabéticos (41).

2 PROPOSIÇÃO

A proposição do presente estudo foi avaliar o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico no controle glicêmico e nas alterações de marcadores inflamatórios em pacientes com DM2 de difícil controle (com HbA1C inicial $\geq 8,5\%$) e com periodontite (estágios III e IV).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Local do estudo

O estudo foi realizado na Clínica de Periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FO-UERJ), Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Policlínica Piquet Carneiro e Instituto de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE).

3.2 Aspectos éticos

O estudo foi realizado após aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto pertencente à Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE-CAAE:20852514.9.0000.5259) e também no Comitê de Ética do IEDE (ANEXO). Todos os participantes receberam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de sua inclusão no estudo e uma via foi entregue aos mesmos (APÊNDICE).

3.3 Desenho do Estudo

Foi realizado um ensaio clínico randomizado longitudinal.

3.4 Seleção dos pacientes

Os indivíduos que participaram deste estudo foram recrutados com a colaboração da equipe de endocrinologistas e cirurgiões dentistas do IEDE e da FO-

UERJ, Rio de Janeiro, Brasil. Os pacientes que atendiam aos critérios da pesquisa foram convidados a participar voluntariamente da mesma e encaminhados para triagem no setor de pesquisa clínica em Odontologia da UERJ.

3.4.1 Crítérios de inclusão

Todos os pacientes participantes do estudo eram portadores de DM tipo 2 e Periodontite. Foram incluídos pacientes com relatório médico comprovando diagnóstico prévio de *Diabetes Mellitus* tipo 2. Todos os diagnósticos foram realizados com base nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) de 2019 considerando glicemia em jejum acima de 126 mg/dl ou nível de glicose plasmática acima de 200 mg/dl, duas horas após 75g de glicose, ou pela dosagem da Hemoglobina Glicada $\geq 6,5\%$, *por método padronizado no Diabetes Control and Complications Trial* e certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (42). Para inclusão neste, estudo a hemoglobina glicada deveria que ser $\geq 8,5\%$. Foram incluídos pacientes com Periodontite, nos estágios III (severa) e IV (avançada) com grau C (taxa de progressão rápida).

3.4.2 Crítérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com menos de 12 dentes (no momento da triagem inicial) ou com diagnóstico de DM tipo 1 ou incerto. Foram excluídos pacientes portadores de HIV, desordens imunológicas, genéticas e outras doenças inflamatórias crônicas. Pacientes que fizeram uso de medicamentos nos seis meses anteriores ao início do estudo ou muito frequente (mais de três vezes ao ano) como, antibióticos, anti-histamínicos, cortisona, nifedipina, ciclosporina, fenitoína e anticoncepcionais. Pacientes que tivessem realizado tratamento periodontal nos últimos seis meses não foram incluídos. Não participaram do estudo pacientes com doenças neurológicas graves, que pudessem comprometer suas funções motoras.

3.5 Coleta de dados odontológicos

3.5.1 Anamnese

Na ficha clínica, perguntou-se sobre os dados socioeconômicos (renda familiar, escolaridade), histórico de doenças sistêmicas, histórico de diagnóstico próprio e familiar de DM (registro do tempo de diagnóstico), uso de medicamentos, hábitos (fumo, consumo de bebida alcoólica).

3.5.2 Exames periodontais

O exame periodontal incluiu avaliação de índice de placa visível (IPV), índice de sangramento à sondagem (ISS), profundidade de bolsa à sondagem (PBS) e nível clínico de inserção (NIC) em todos os elementos dentários com exceção dos terceiros molares. O IPV avaliou todas as superfícies dentárias (exceto as superfícies incisais), para verificar de modo dicotômico (presença /ausência) a placa bacteriana (43). O SS adotado nesta pesquisa foi o descrito por Muhlemann e Son (44) onde o sangramento após à sondagem da base sondável da bolsa é registrado. A marcação é dicotômica, considerada positiva quando o sangramento surge em até 15 segundos após a sondagem (44). A PBS registrou a distância em milímetros da margem gengival ao fundo do sulco/ bolsa gengival. A medida foi feita através de uma sonda periodontal manual milimétrica de 15 mm do tipo Carolina do Norte (Hu-Friedy®). As medidas foram realizadas em seis sítios por dente (mesiovestibular, vestibular, distovestibular, mesiolingual, lingual, distolingual), excluindo-se os terceiros molares. Nos mesmos sítios anteriormente citados para a PBS, o NIC foi registrado, expresso como a distância em milímetros da junção cimento-esmalte (ou um ponto fixo na coroa em caso de restaurações) até o fundo da bolsa ou sulco.

3.6 Coleta sanguínea e análise imunoinflamatória

Antes do exame clínico (T0) e após três meses do fim da terapia periodontal não cirúrgica (T1), os pacientes foram submetidos à coleta de sangue periférico através de punção venosa realizadas em condições padronizadas. Foram analisados biomarcadores no sangue e relativos ao processo imunoinflamatório, à adesão celular, ao estresse oxidativo, à peroxidação lipídica e ao eixo AGE-RAGE. Esses biomarcadores foram avaliados com kit comercialmente disponível (*Bio-Plex Pro™ - Human Cytokine Grp Panel 17-Plex*) e quantificados por meio do sistema Luminex de multianálise. A hemoglobina glicada foi determinada segundo padrões de certificação do *National Glycohemoglobin Standardization Program*.

3.7 Randomização e tratamento

Os pacientes foram randomizados para um dos dois grupos. O grupo-teste recebeu tratamento imediato, enquanto o grupo-controle recebeu tratamento após três meses. Os pacientes foram randomizados em blocos de quatro, utilizando-se envelopes opacos. Cada envelope continha a indicação para um grupo, teste ou controle. Os envelopes foram embaralhados e numerados de 1 a 4: assim, cada paciente sorteou seu envelope e respectivo grupo.

Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento periodontal não cirúrgico, que consistiu em controle de placa, instrução de higiene oral, raspagem supra e subgengival e alisamento radicular. O tratamento periodontal foi realizado através de instrumentos manuais (Curetas McCall 13-14 e 17-18; Curetas Gracey 5-6, 7-8, 11-12, 13-14 Hufriedy ®) e ultrassônico (Dentsply ® Cavitron Select). Raspagem supragengival, polimento coronário e reforço das medidas de higiene oral foram executados, em ambos os grupos, quando necessário.

3.8 Análise estatística

Os dados foram inseridos, sob a forma de planilha, no programa SPSS 23.0 (SPSS, Inc. Chicago, USA). O teste Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para confirmar a normalidade dos dados avaliados. Os dados de distribuição normal estão apresentados em médias ($\pm$ desvio padrão), enquanto o teste T para amostras independentes foi utilizado para comparar grupos diferentes, enquanto o teste T para amostras dependentes foi utilizado para comparar os valores dentro do mesmo grupo em tempos diferentes (*baseline* e 90 dias). O teste do qui-quadrado foi utilizado para verificar diferenças nos dados categóricos. Foi considerada a significância estatística para $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

Treze pacientes foram incluídos no estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos: controle (7 pacientes) e teste (6 pacientes). As características dos pacientes incluídos no estudo estão descritas na Tabela 1. Não havia diferenças estatísticas/significantes entre os grupos com relação: ao tempo de diagnóstico do DM, número de dentes, sexo, raça e idade.

Tabela 1 – Média ($\pm$ desvio padrão) da idade, tempo de diagnóstico de DM e número de dentes, além da frequência do gênero feminino e raça branca, dos grupos-controle e teste

Variáveis	Controle (n=7)	Teste (n=6)	p
Idade (anos)	52 ($\pm$ 9,2)	56,7 ($\pm$ 6)	0,2
Tempo DM (anos)	10,1($\pm$ 11,3)	17,2 ($\pm$ 13,9)	0,1
No. Dentes	19,6($\pm$ 7,2)	18,5 ($\pm$ 5,4)	0,7
Gênero Feminino (%)	43	50	0,8
Não caucasianos (%)	71	83	0,9

Legenda: *Diabetes* Mellitus.

Nota: p: valor de p comparando os dois grupos (controle e teste).

Fonte: A autora, 2020.

Quanto à avaliação dos parâmetros periodontais, a avaliação inicial o grupo-teste apresentou valores de SS significativamente maiores que o grupo-controle. Para os demais critérios clínicos periodontais avaliados (IP, PBS e NIC), não houve diferenças significantes entre os grupos. Na reavaliação (T1), as diferenças entre os grupos não foram significantes. Comparando os desfechos clínicos nos mesmos grupos em intervalos diferentes (T0 e T1) o grupo-controle não apresentou valores significantes para nenhuma variável avaliada. No entanto, no grupo-teste houve uma melhora significativa para IP ($p=0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Média ($\pm$ desvio padrão) do índice de placa (IP), sangramento a sondagem (SS), profundidade de bolsa (PBS) e nível de inserção clínica (NIC) nos momentos T0 (inicial) e T1 (90 dias), nos grupos-controle e teste

Variáveis	Controle (n=7)			Teste (n=6)				
	T0	T1	p1	T0	T1	p2	p3	p4
IP (%)	30($\pm$ 16)	28,6($\pm$ 12,5)	0,3	38,4($\pm$ 17,5)	24,2($\pm$ 19)	0,05	0,6	0,4
SS (%)	24($\pm$ 25,2)	16($\pm$ 10,5)	0,5	50,5($\pm$ 30,5)	26,4($\pm$ 27,3)	0,2	0,05	0,9
PBS 4-5 (%)	21,9($\pm$ 5,3)	24,5($\pm$ 7,1)	0,7	23,1($\pm$ 7,9)	27,2($\pm$ 14,5)	0,5	0,7	0,9
PBS $\geq$ 6 (%)	3,8($\pm$ 3,5)	4,1($\pm$ 3,7)	0,6	20,9($\pm$ 20)	10,9($\pm$ 9,6)	0,06	0,12	0,1
NIC 4-5 (%)	25,9($\pm$ 16,7)	27($\pm$ 16,5)	0,5	11,6($\pm$ 7,4)	11,6($\pm$ 7,1)	0,9	0,5	0,4
NIC $\geq$ 6 (%)	19($\pm$ 11,5)	17,7($\pm$ 11,8)	0,5	23,2($\pm$ 18,1)	20,7($\pm$ 16,1)	0,08	0,4	0,6

Nota: p1: valor de p comparando T0 e T1 no grupo A, p2: valor de p comparando T0 e T1 no grupo B, p3: valor de p comparando os grupos-controle e teste no momento T0, p4: valor de p comparando os grupos-controle e teste no momento T1.

Fonte: A autora, 2020.

Os níveis de HbA1c foram semelhantes entre os grupos tanto no momento inicial quanto na reavaliação. Quando comparamos os níveis de HbA1c nos mesmos grupos em tempos diferentes (T0 e T1), ambos apresentaram reduções; porém, apenas o grupo-teste teve uma redução estatisticamente significativa ($p=0,05$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Média ($\pm$ desvio padrão) dos níveis de Hemoglobina Glicada nos tempos T0 (inicial) e T1 (90 dias)

Controle (n=7)			Teste (n=6)				
T0	T1	p1	T0	T1	p2	p3	p4
9,8($\pm$ 2,1)	9,6($\pm$ 1,8)	0,3	10,4($\pm$ 1,7)	9,3($\pm$ 2,3)	0,05	0,9	0,9

Nota: p1: valor de p comparando T0 e T1 no grupo A, p2: valor de p comprando T0 e T1 no grupo B, p3: valor de p comparando os grupos-controle e teste B no momento T0, p4: valor de p comparando os grupos controle e teste no momento T1.

Fonte: A autora, 2020.

Os biomarcadores inflamatórios (IL-1 β , IL 23 e SCD 40) estão apresentados na Tabela 4. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos e tempos analisados.

Tabela 4 - Média ($\pm$ desvio padrão) dos marcadores inflamatórios IL-1 β , IL 23 e SCD 40, nos tempos T0 (inicial) e T1 (90 dias) nos grupos-teste e controle

Variáveis	Controle (n=7)			Teste (n=6)				
	T0	T1	p1	T0	T1	p2	p3	p4
IL-1 β	0,1($\pm$ 0,04)	0,1($\pm$ 0,06)	0,2	0,1($\pm$ 0,04)	0,1($\pm$ 0,05)	0,9	0,5	0,9
IL 23	7,5($\pm$ 7,6)	10,9($\pm$ 4,6)	0,7	8,2($\pm$ 5,5)	10,7($\pm$ 12,5)	0,7	0,9	0,9
SCD 40	12,1($\pm$ 9,7)	9,8($\pm$ 8)	0,1	85,1($\pm$ 69,6)	19,1($\pm$ 22,8)	0,1	0,1	0,5

Legenda: Interleucina (IL); CD40 Solúvel (SCD40).

Nota: p1: valor de p comparando T0 e T1 no grupo A, p2: valor de p comprando T0 e T1 no grupo B, p3: valor de p comparando os grupos controle e teste no momento T0, p4: valor de p comparando os grupos controle e teste no momento T1.

Fonte: A autora, 2020.

5 DISCUSSÃO

DM e periodontite são doenças inflamatórias crônicas que possuem relação bidirecional (8). O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico no controle metabólico de diabéticos com pobre controle glicêmico. Os resultados desta pesquisa indicaram que houve uma redução significativa dos níveis de HbA1c no grupo teste. Houve, também, uma melhora significativa no IP e não significativa nos níveis de SS, PBS e NIC. Não foram verificadas diferenças nos marcadores inflamatórios entre os grupos teste e controle na fase inicial e três meses após o fim do tratamento periodontal, tanto em relação aos grupos, quanto em relação ao tempo. A redução significativa do IP no grupo teste poderia ser explicada pela ação do tratamento periodontal não cirúrgico, que seria capaz de reduzir a inflamação e consequentemente a quantidade de fluido gengival que, por sua vez, teriam impacto na formação e na quantidade de biofilme na região (45,46).

Sobre o efeito do tratamento periodontal no controle glicêmico de pacientes mal compensados, diversas revisões sistemáticas apontaram que o tratamento foi responsável por uma melhora no controle metabólico (avaliado através da melhora nos níveis de HbA1c). Todas as revisões incluíram estudos com acompanhamento mínimo de três meses (9, 38, 39, 47-49). A revisão mais atual relatou uma melhora variando entre 0,27% e 0,48% no acompanhamento por três meses após o tratamento (9). Diferente dos estudos citados anteriormente, O' Connell et al. (50) verificaram que pacientes com níveis iniciais médios de HbA1c de 10,7%, (próximo aos valores iniciais dos grupos incluídos em nosso estudo), reduziram esses valores em 0,9% ($p=0,17$). Ainda de acordo com as revisões sistemáticas, os dados foram insuficientes para demonstrar a manutenção dessa melhora pelos meses seguintes. Porém, em estudo recente, Mourão et al. (51) demonstraram que os bons resultados após o tratamento periodontal foram mantidos por até 12 meses. Todas as revisões enfatizaram a necessidade de novos estudos com populações maiores. O tamanho reduzido dos grupos foi uma limitação importante encontrada em estudos, reduzindo o poder dos resultados encontrados. Porém, nesta pesquisa, foram alcançados valores significativos para HbA1c e para o IP, mesmo com amostra pequena. Ensaios maiores podem demonstrar quais pacientes diabéticos com doença periodontal seriam mais

beneficiados com o tratamento, além de apontar o impacto desta melhora na população.

Outros fatores também podem interferir na DM. Segundo uma revisão da Cochrane, em 2015, o controle glicêmico é apenas um dos componentes do manejo do DM (11). A cessação do tabagismo, perda de peso, prática de atividade física e manejo da dislipidemia e hipertensão, quando apropriados, são particularmente importantes para reduzir o risco de complicações da doença. Consequentemente, afirmaram que é improvável que o efeito da redução modesta da HbA1c resulte em um grande efeito em escalas populacionais maiores, principalmente porque a eficácia do tratamento periodontal é estimada em apenas 3-4 meses após o tratamento (11). Porém, é importante ressaltar os dados encontrados no estudo realizado por Stratton et al. (3). Os autores mostraram que para cada redução média de 1% na HbA1c, obtinha-se uma redução dos desfechos favoráveis no DM, chegando a reduzir os níveis de complicações microvasculares em 37% e redução em mortes associadas ao DM em 21%. Dessa forma, os autores concluíram que qualquer melhora nos níveis de HbA1c era capaz de reduzir o risco de complicações da DM (3).

De acordo com o “Relatório de consenso e diretrizes conjuntas sobre doença periodontal e diabetes” realizado pela Federação Internacional de Diabetes e Federação Europeia de Periodontia, os parâmetros clínicos periodontais e as mensurações de inflamação locais melhoram quando a terapia não cirúrgica padrão é realizada, mesmo em pacientes com mau controle do *diabetes* (8). O’Connell et al. (50) avaliaram os parâmetros clínicos periodontais após a terapia periodontal e observaram uma melhora estatisticamente significativa na maioria das variáveis analisadas. O IP teve uma redução de 23%, no SS um decréscimo de 38%, e um ganho médio de 0,7mm no nível clínico de inserção e redução de 0,9mm em profundidade de bolsa a sondagem (50). No presente estudo, o número de pacientes foi reduzido, o que pode ter impedido a observação de uma redução significativa nos demais parâmetros clínicos avaliados, além do IP.

Poucos estudos avaliaram a presença de IL1 β em pacientes com *diabetes* e periodontite. O’Connell et al. (50) observaram resultados semelhantes aos do presente estudo. Os valores médios iniciais e após três meses de estudo eram 0,3 ($\pm 0,3$) ($p=1,0$), enquanto, nesta pesquisa os valores iniciais foram 0,01($\pm 0,04$) e após 90 dias 0,01($\pm 0,05$) ($p=0.9$). Assim, em ambos os estudos, os níveis de IL1 β não foram significativamente alterados (50). Correa et al. (28) realizaram um estudo

semelhante, quando demonstraram que, após tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes descompensados uma redução significativa da IL1 β foi acompanhada de uma melhora clínica significativa, porém sem resultados positivos para o controle glicêmico (através da avaliação de HbA1c) (28).

A IL-23 é uma citocina pró-inflamatória, com importante papel no início da resposta inflamatória imune contra patógenos e na indução da IL-17 (52). Os resultados do presente estudo contrariaram uma expectativa de redução, uma vez que, após três meses, não houve diferença significativa. Santos et al. (53) avaliaram os níveis de citocinas após o tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes diabéticos não controlados. Concluíram que a variação dos níveis da IL-23 coletados no fluido gengival também não foram significativos nos três meses de acompanhamento. Além disso, não encontraram alterações nas médias de HbA1c (53).

Em relação aos resultados de SCD40, não foram encontradas diferenças significativas entre a fase inicial e os três meses de acompanhamento na presente pesquisa. Não existem estudos que tenham explorado a correlação desse marcador em pacientes diabéticos com periodontite. Porém, de modo isolado, a SCD40 está significativamente relacionada com a glicemia (54), sendo encontrada em altas concentrações em pacientes diabéticos (33). Um único estudo correlacionou esse marcador com doença periodontal, encontrando uma forte associação com a periodontite, quando se comparou com pacientes saudáveis (34).

Portanto, neste estudo, verificou-se melhoras significativas na HbA1c, mesmo com uma amostra reduzida. Porém, as revisões sistemáticas avaliadas recomendaram a realização de mais pesquisas com amostras maiores e tempo de acompanhamento prolongado (9, 38, 39, 49, 51).

CONCLUSÃO

Concluiu-se que houve uma redução nos níveis de HbA1c em ambos os grupos, embora só significativa no grupo teste. Ocorreu uma melhora significativa no IP do grupo teste entre os tempos avaliados. Os marcadores inflamatórios não demonstraram diferenças estatísticas entre os grupos teste e controle.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(1): 13-28.
2. Internacional Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 8ª ed. Bélgica; 2017.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 32(7258):405-12.
4. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: consensus report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(20):62–170.
5. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018;45(20):149–61.
6. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;45:171-89.
7. Løe H. Periodontal Disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16(1):329-34.
8. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2018;45(2):138–49.
9. Madianos PN, Koromantzios PA. An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(2):188-95.
10. Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 2018;45(2):150–66.
11. Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR, et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov;2015(11): CD004714.

12. Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwitch C, Barry MJ, Forciea MA. Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 Diabetes Mellitus: A guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Int Med*. 2018;168(8):569-76.
13. Franco RS. Measurement of Red Cell Lifespan and Aging. *Transfus Med Hemother*. 2012;39(5):302–7.
14. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(1):61-70.
15. Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2006;40(1):107–19.
16. Thorslensson H, Kuvienstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*. 1996;23:194-202.
17. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler W C, et al. Severe Periodontitis and Risk for Poor Glycemic Control in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J Periodontol*. 1996;67(10s):1085–93.
18. Costa KL, Taboza ZA, Angelino GB, Silveira VR, Montenegro R, Haas AN, et al. Influence of Periodontal Disease on Changes of Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: a retrospective cohort study. *J Periodontol*. 2017;88(1):17–25.
19. Winning L, Patterson CC, Neville CE, Kee F, Linden GJ. Periodontitis and incident type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol*. 2017; 44(3):266–74.
20. Chapple ILC, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4-s):106–12.
21. Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes. *J Clin Periodontol*. 2018;45(2):167-87.
22. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2011; 55(1):21–31.
23. Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent*. 2009;7(2):107-27.
24. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(12):738–48.

25. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 2013; 40(14):113–34.
26. Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE2, IL-1 β , and TNF- α Responses in Diabetics as Modifiers of Periodontal Disease Expression. *Ann Periodontol*. 1998;3(1):40–50.
27. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, et al. Gingival Crevicular Fluid Levels of Interleukin-1 β and Glycemic Control in Patients With Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes. *J Periodontol*. 2004; 75(9):1203–8.
28. Correa FOB, Gonçalves D, Figueredo CMS, Gustafsson A, Orrico SRP. The Short-Term Effectiveness of Non-Surgical Treatment in Reducing Levels of Interleukin-1 β and Proteases in Gingival Crevicular Fluid From Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2008;79(11): 2143–5.
29. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 Promotes a Distinct CD4 T Cell Activation State Characterized by the Production of Interleukin-17. *J Biol Chem*. 2002;278(3):1910–4.
30. Lester SR, Bain JL, Johnson RB, Serio FG. Gingival Concentrations of Interleukin-23 and -17 at Healthy Sites and at Sites of Clinical Attachment Loss. *J Periodontol*. 2007;78(8):1545–50.
31. Geertsema L, Lucas SJE, Cotter JD, Hock B, McKenzie J, Fernyhough LJ. The cardiovascular risk factor, soluble CD40 ligand (CD154), but not soluble CD40 is lowered by ultra-endurance exercise in athletes. *Br J Sports Med*. 2008; 45(1):42-5.
32. Jansen MF, Hollander MR, van Royen N, Horrevoets AJ, Lutgens E. CD40 in coronary artery disease: a matter of macrophages? *Basic Res Cardiol*. 2016; 111(4):38.
33. Lim HS, Blann AD, Lip GYH. Soluble CD40 Ligand, Soluble P-Selectin, Interleukin-6, and Tissue Factor in Diabetes Mellitus: Relationships to Cardiovascular Disease and Risk Factor Intervention. *Circulation*. 2004; 109(21):2524–8.
34. Gupta M, Chaturvedi R, Jain A. Role of cardiovascular disease markers in periodontal infection: Understanding the risk. *Indian J Dent Res*. 2015; 26(3):231-6.
35. Chaturvedi R, Gupta M, Jain A, Das T, Prashar S. Soluble CD40 ligand: a novel biomarker in the pathogenesis of periodontal disease. *Clin Oral Investig*. 2015; 19(1):45–52.

36. Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000*. 2013;62:218–31.
37. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology 2000*. 2001;25:77–88.
38. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2013;40(14):153–63.
39. Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F, Fabbro MD. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2013;4(5):502–9.
40. Artese HPC, Foz AM, Rabelo MdS, Gomes GH, Orlandi M, Suvan J, et al. Periodontal Therapy and Systemic Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus: a meta-analysis. *Plos One*. 2015;10(5):e0128344.
41. Internacional Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 9ª ed. Bélgica; 2019.
42. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Posicionamento Oficial SBD nº 01/2019. Conduta terapêutica no diabetes tipo 2*. São Paulo; 2019.
43. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Ind Dent J*. 1975;25(4):229-35.
44. Muhlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding - a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta*. 1971;15(2):107-13.
45. Quirynen M, Dekeyser C, van Steenberghe D. The influence of gingival inflammation, tooth type, and timing on the rate of plaque formation. *J Periodontol*. 1991 Mar;62(3):219-22.
46. Ramberg P, Lindhe J, Dahlen G, Votpe AR. The influence of gingival inflammation on de novo plaque formation. *J Clin Periodontol*. 1994 Jan; 21(1):51-6.
47. Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of Periodontal Treatment on Glycemic Control of Diabetic Patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(2):421–7.
48. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol*. 2013;84(7):958–73.
49. Teshome A, Yitayeh A. The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 2016;17(1).

50. O'Connell PA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, et al. Effects of Periodontal Therapy on Glycemic Control and Inflammatory Markers. *J Periodontol*. 2008;79(5):774–83.
51. Mourão L, Carillo JR, Linhares SM, Canabarro A, Fischer RG. Homeopathy and Periodontal Treatment in Type II Diabetic Patients: a 1-Year Randomized Clinical Trial. *Braz Dent J*. 2019; 30(2):139-45.
52. Ohyama H, Kato-Kogoe N, Kuhara A, Nishimura F, Nakasho K, Yamanegi K, et al. The Involvement of IL-23 and the Th17 Pathway in Periodontitis. *J Dent Res*. 2009;88(7):633–8.
53. Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, Napimoga MH, Bastos MF, Duarte PM. Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects. *J Clin Periodontol*. 2010;37(12):1049–58.
54. Blaha V, Andrys C, Smahelova A, Hyspler R, Solichova D, Zadak Z. Effect of atorvastatin on soluble CD14, CD40 Ligand, sE- and sP-selectins and MCP-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship to cholesterol turnover. *Pharmacological Res*. 2006;54(6):421–8.

APÊNDICE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**IEDE/ UERJ
FACULDADE DE ODONTOLOGIA****FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Efeito do tratamento periodontal nas funções endotelial e microvascular, nos níveis de biomarcadores imunoinflamatórios, na resistência à insulina e na qualidade de vida de diabéticos tipo 2 com periodontite**

Você está sendo convidado a participar deste projeto de pesquisa e, portanto, será solicitado que leia este material de modo a garantir que está sendo informado da natureza deste estudo e de como será sua participação no mesmo, se concordar em fazê-lo. A assinatura deste termo irá indicar que você foi informado e que concorda em participar.

Um consentimento informado por escrito é solicitado antes da participação em qualquer pesquisa de forma a assegurar que o paciente entendeu a natureza e os riscos de sua participação e para que o mesmo possa decidir em participar ou não de forma livre e informada.

OBJETIVO

A duração e magnitude da hiperglicemia estão fortemente correlacionadas com a extensão e velocidade de progressão da doença microvascular. A doença periodontal é a sexta complicação mais importante do diabetes mellitus. Tem sido postulado, através de vários trabalhos, que os pacientes com periodontite crônica apresentam maiores chances de desenvolver ou agravar patologias cardiovasculares (ateroesclerose, por exemplo). A periodontite crônica é uma doença infecciosa causada por microorganismos presentes na cavidade oral e que envolve a gengiva e os tecidos que dão sustentação aos dentes, podendo, quando não tratada, levar a perda dos mesmos.

O objetivo será avaliar o efeito do tratamento periodontal nas funções endotelial e microvascular, nos níveis sanguíneos e no fluido gengival de biomarcadores imunoinflamatórios em diabéticos tipo 2 com periodontite severa.

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Você está sendo convidado a participar deste estudo por ser diabético tipo 2 e portador de periodontite crônica generalizada ou está fazendo parte do grupo controle (não diabético e/ou não portador de periodontite severa).

Para que decida ou não participar desta pesquisa, você deve entender o suficiente a respeito do protocolo de modo a fazer um julgamento informado. Se houver alguma coisa que você não tenha entendido sobre este estudo após a leitura deste consentimento informado, favor dirija suas perguntas a Dra. Carolina Teófilo (tel.: (021) 980011648) e Dra. Haila Passos (tel.: (021) 981236361).

Este estudo terá sua parte clínica realizada na Faculdade de Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e os exames no Hospital Pedro Ernesto e

Policlínica Piquet Carneiro. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto e do IEDE.

PROCEDIMENTOS

Os pacientes em questão serão submetidos à coleta de sangue e fluido gengival antes do exame clínico (T0), 3 (T1), 6 (T2) e 12 (T3) meses após o tratamento periodontal. Além de três exames para avaliar a função endotelial e a microcirculação: videocapilaroscopia do leito periungueal, videocapilaroscopia da mucosa gengival e pletismografia de oclusão venosa.

Todos os pacientes que precisarem receberão tratamento periodontal, a ser realizado na Faculdade de Odontologia da UERJ, sem nenhum custo durante o tempo de realização deste estudo. Outros tratamentos odontológicos necessários poderão ser também realizados nestes locais mediante pagamento de taxas pré–estabelecidas pela Instituição. Os tratamentos serão de acordo com a disponibilidade de vagas de cada especialidade ou clínica destinada.

BENEFÍCIOS

As informações obtidas com a sua participação podem resultar no melhor conhecimento dos fenômenos existentes na microcirculação de pacientes diabéticos portadores de periodontite e o efeito do tratamento periodontal no controle glicêmico.

PARTICIPAÇÃO E COMPENSAÇÃO

A participação neste estudo não terá nenhum custo a sua pessoa.

DIREITO DE RETIRAR-SE DO ESTUDO

A participação neste estudo é voluntária. Você tem o direito de se recusar em participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento.

CONFIDENCIABILIDADE DOS DADOS

Está garantida a confiabilidade das informações que você fornecer. As informações serão codificadas e mantidas em local reservado o tempo todo, tendo somente acesso às informações os pesquisadores que participam da pesquisa.

AUTORIZAÇÃO

Antes de fornecer meu consentimento pela assinatura deste termo, os métodos foram explicados a mim e as minhas perguntas foram respondidas. Eu entendo que posso perguntar a qualquer momento e que estou livre para retirar-me deste estudo sem causar constrangimentos ou afetar meus cuidados odontológicos. Uma cópia assinada deste termo de consentimento me será concedida.

Declaro ter lido e entendido os termos de pesquisa a ser realizada:

Assinatura do paciente _____ Data __/__/__

Assinatura do investigador _____ Data __/__/__

ANEXO – Comitê de Ética em Pesquisa**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Efeito do tratamento periodontal nas funções endotelial e microvascular e nos níveis de biomarcadores imunoinflamatórios nos sangue e fluido gengival de diabéticos tipo 2 com periodontite severa

Pesquisador: CAROLINE DE MOURA MARTINS LOBO DOS SANTOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 20852514.9.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto

Patrocinador Principal: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 536.556

Data da Relatoria: 19/02/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto está apresentado corretamente

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os efeitos da terapia periodontal sobre as funções endotelial e microvascular e nos níveis de biomarcadores no sangue e no fluido gengival de diabéticos tipo 2

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos para o pacientes envolvidos na pesquisa

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O trabalho é atual e altamente relevante

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Toda a documentação pertinente foi apresentada

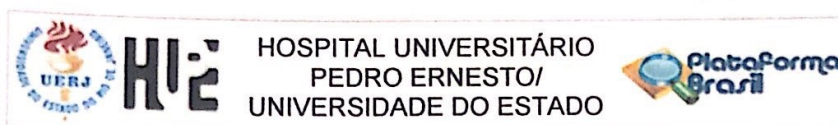
Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O trabalho pode ser realizado da forma como foi apresentado

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 536.556

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. Sª., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto

RIO DE JANEIRO, 20 de Fevereiro de 2014

Assinador por:
MARIO FRITSCH TOROS NEVES
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br