

DANUZA GONÇALVES DE SOUZA

Análise da relação entre o grau de inflamação gengival e níveis de hemoglobina glicada e proteína C-reativa em indivíduos diabéticos tipo 2 antes e após a terapia periodontal

BRASÍLIA, 2013

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DANUZA GONÇALVES DE SOUZA

Análise da relação entre o grau de inflamação gengival e níveis de hemoglobina glicada e proteína C-reativa em indivíduos diabéticos tipo 2 antes e após a terapia periodontal

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria do Carmo Machado Guimarães

BRASÍLIA

2013

## **DANUZA GONÇALVES DE SOUZA**

Análise da relação entre o grau de inflamação gengival e níveis de Proteína C Reativa (PCR) em indivíduos diabéticos tipo 2 antes e após a terapia periodontal

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovada em 18 de dezembro de 2013

### **BANCA EXAMINADORA**

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria do Carmo Machado Guimarães (presidente)  
Universidade de Brasília – UnB

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Daniela Correa Grisi  
Universidade Católica de Brasília – UCB

Prof. Dr. Wagner Rodrigues Duarte  
Universidade de Brasília – UnB

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cristine Miron Stefani (suplente)  
Universidade de Brasília – UnB

*Dedico este trabalho a minha mãe  
Carmelice Gonçalves de Torres,  
por tudo que representa para mim.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela minha existência, por todas as graças a mim concedidas e por ter colocado tantas pessoas iluminadas no meu caminho, às quais tenho muita alegria de agradecê-las neste momento;

Aos pacientes, minha maior fonte de aprendizado, que me mostraram que, por diversas vezes, superestimamos nossos problemas e que vale a pena ultrapassar os obstáculos porque sempre haverá uma recompensa no final. Cada um deles, sem exceção, contribuiu para que eu me tornasse uma pessoa melhor. Agradeço por terem aceitado participar da pesquisa e por acreditarem neste projeto simplesmente por quererem um mundo melhor para quem convive com o diabetes;

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria do Carmo Machado Guimarães, essencial na minha formação humana e acadêmica, a quem admiro pelo profissionalismo, pela ética e pela dedicação à docência. Obrigada por ter confiado em mim e por ter me acolhido em um momento tão especial da minha vida. Obrigada também pelas palavras de incentivo, pelos ensinamentos, pelo apoio, pela amizade e por me orientar nessa jornada;

À minha família, por estarem sempre presentes na minha vida, por compreenderem a minha ausência, por me apoiarem na realização deste sonho e por ser a melhor família do mundo;

Ao Ricardo, pelo amor imensurável, por cuidar de mim, por me encorajar a buscar novos desafios, por ter estado presente principalmente nos momentos de dificuldades, por dar sentido à minha vida e por me fazer muito feliz;

À minha querida irmã Maisa, pela presteza e pela paciência em dividir comigo sua habilidade com os números;

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Valéria Martins de Araújo Carneiro, pela valiosa contribuição na confecção do artigo e por ajudar a clarear minhas ideias mais complexas;

Ao Prof. Dr. Augusto César Florêncio Costa pela contribuição no delineamento da pesquisa, pela atenção a mim dispensada e por confiar no meu trabalho, encaminhando e acompanhando os pacientes no decorrer da pesquisa;

À Enfermeira Neusa do Programa de Diabetes do HUB, pelo carinho com que sempre me recebeu e pela propaganda positiva feita aos pacientes sobre a pesquisa. Seu apoio foi fundamental. E aos demais Profissionais de Saúde do Programa, pela competência com que desempenham seu trabalho;

À Dr.<sup>a</sup> Ana Beatriz Fabrício de Melo, chefe do Laboratório de Patologia Clínica do HUB, que autorizou a realização dos exames da pesquisa, estando sempre disponível para ajudar no que fosse necessário e buscando alternativas para que este projeto se tornasse viável;

Aos servidores do Laboratório de Patologia Clínica do HUB, pela forma solícita com que atendiam a mim e aos pacientes. Sem essa ajuda, meu trabalho teria sido muito mais árduo;

À Medcorp Produtos Hospitalares Ltda., pelo apoio oferecido e por ter disponibilizado material para terminar a pesquisa caso houvesse falta de reagente;

Ao Prof. Dr. Eduardo Freitas da Silva, pelo zelo com que realizou a análise estatística;

Aos amigos e colegas dentistas do HUB pela ajuda no atendimento aos pacientes, por dividirem seus conhecimentos comigo, por compartilharem suas experiências profissionais e pelos momentos de descontração;

Às Auxiliares de Saúde Bucal do HUB, pelas várias vezes que tiveram suas cargas de trabalho aumentadas para que eu pudesse atender aos pacientes, sem perderem o bom humor, sempre torcendo para que tudo desse certo;

Às secretárias e recepcionistas do Ambulatório e da Clínica de Odontologia do HUB, pela organização da minha agenda e pelo carinho com que tratavam os pacientes;

À Ariane, Auxiliar de Prótese Dentária do HUB, pela colaboração na execução das próteses dos pacientes;

Aos dentistas residentes multiprofissionais do HUB, a quem não pude dar a atenção que eu gostaria e que, ainda assim, nunca deixaram de torcer por mim;

Aos ex-chefes Wagner Gomes Reis e Júlio César Franco Almeida, por terem ajustado meu horário para que eu pudesse cumprir as disciplinas do Programa de Pós-Graduação;

À Maria José Sé, pelas orações e por cuidar do meu equilíbrio energético durante a pesquisa;

À Emmanuelle Capellini, por estar sempre presente e preocupada comigo, responsável pela consultoria astrológica nos momentos cruciais da minha vida;

À Melina Marchão, pelas boas conversas e pelo auxílio na tradução do artigo;

Aos colegas do Hospital Regional de Taguatinga e do Posto de Serviços de Saúde do Fórum de Ceilândia, pela agradável convivência ao longo dos últimos meses;

Ao Prof. Valter Freitas, pelos conselhos e ensinamentos, pelos “puxões de orelha”, por tentar me guiar para os caminhos mais prósperos (e, às vezes, mais longos) e por ter feito eu me apaixonar pela Periodontia;

À Prof.<sup>a</sup> Heliana Mestrinho, pelos conselhos no início da minha vida profissional e por sempre me estimular a dar o meu melhor quando a causa valer a pena;

À Fundação Universidade de Brasília, lugar onde conheci pessoas que fizeram muita diferença na minha vida e onde convivo com grandes amigos e mestres, por fornecer toda a estrutura que permitiu a realização deste trabalho;

E aos membros da banca examinadora, por dedicaram parte do seu tempo na avaliação deste trabalho e pelas excelentes contribuições realizadas.

**A todos, meus sinceros agradecimentos!**

**“Foi o tempo que dedicastes à tua rosa  
que a fez tão importante”**

*Antoine de Saint-Exupéry*

## RESUMO

Os indivíduos diabéticos têm um risco significativamente aumentado de ter complicações periodontais. Os sinais e sintomas das doenças periodontais são conhecidos como a “sexta complicação” do diabetes, porém há pouca evidência sobre o potencial impacto da inflamação gengival e do tratamento periodontal sobre o controle glicêmico de pacientes diabéticos. O presente trabalho avaliou a hipótese de que o tratamento periodontal não-cirúrgico reduz os níveis séricos de proteína C-reativa (PCR), um marcador inflamatório sistêmico, e de hemoglobina glicada (A1C), um marcador do controle glicêmico. O objetivo principal foi correlacionar a redução da área de superfície periodontal inflamada, medida em milímetros quadrados ( $\text{mm}^2$ ), com esses marcadores sistêmicos. Para isso, vinte e sete indivíduos diabéticos tipo 2 foram examinados clinicamente para coleta de dados como gênero, idade, Índice de Massa Corporal (IMC), tempo diagnosticado com diabetes, índice gengival (IG) e área de superfície gengival inflamada (PISA). Também foram realizadas coletas de sangue para exames de níveis de A1C, PCR e perfil lipídico. Os dados foram avaliados de forma transversal (antes do tratamento periodontal) e longitudinal (após o tratamento). A análise de regressão linear múltipla dos dados coletados antes do tratamento periodontal demonstrou que, em relação a A1C, houve uma relação direta e significativa ( $p < 0,05$ ) com o tempo de diagnóstico de diabetes e uma relação inversa e significativa com a idade, colesterol total e lipoproteína de alta densidade. Em relação à PCR, houve uma relação inversa e significativa com o colesterol total e uma relação direta e significativa com o IG, gênero (mulheres > homens) e triglicerídeos. No modelo linear generalizado de efeitos mistos para análise dos dados longitudinais, observou-se apenas uma relação inversa e significativa entre a idade e os níveis de A1C após o tratamento. De modo geral, conclui-se que a redução da inflamação local, por si, não resultou em uma redução da inflamação sistêmica ou em uma melhora do controle glicêmico. A influência da idade no controle glicêmico leva à inferência de que, possivelmente, existem fatores socioeconômicos que também influenciam no curso do diabetes.

Palavras-chaves: gengivite; periodontite; diabetes; proteína C-reativa; hemoglobina glicada; PISA.

## ABSTRACT

Diabetics have a significantly increased risk for periodontal complications. Signs and symptoms of periodontal diseases are known as the "sixth complication" of diabetes, but there is until little evidence about the potential impact of gingival inflammation and the periodontal treatment on glycemic control in diabetics. This study evaluated the hypothesis that non-surgical periodontal treatment reduces serum levels of C-reactive protein (CRP), a systemic inflammatory marker, and glycated hemoglobin (A1C), a glycemic control marker. This paper aimed to correlate the reduction of periodontal inflamed surface area, measured in mm<sup>2</sup>, with these systemic markers mentioned above. Thus, twenty seven type 2 diabetic subjects were clinically examined with the purpose to collect data such as gender, age, body mass index (BMI), time diagnosed with diabetes, gingival index (GI) and inflamed gingival surface area (PISA). Blood samples were taken to check levels of A1C, CRP and lipid profile. These data were analyzed cross-sectionally (before periodontal treatment) and longitudinally (after periodontal treatment). A multiple linear regression analysis of the data obtained before the periodontal treatment showed that, in relation to A1C, there was a direct and significant ( $p < 0.05$ ) relationship with the time of diagnosis of diabetes and a significant inverse relationship with age, total cholesterol and high density lipoprotein. Regarding to PCR, there was a significant inverse relationship with total cholesterol and a significant and direct relationship with the IG, gender (women > men) and triglycerides. In the generalized linear model for mixed-effects analysis of longitudinal data, it was observed an inverse and significant association between age and A1C levels after periodontal treatment. Therefore, it is concluded that the reduction of local inflammation didn't result in a reduction of systemic inflammation or in an improvement on glycemic control. The influence of age on glycemic control leads to the inference that, possibly, there are socioeconomic factors that also influence the course of diabetes.

Keywords: gingivitis; periodontitis; diabetes; C-reactive protein; glycated hemoglobin; PISA.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Evolução conceitual dos modelos de doença periodontal

Figura 2: Esquema dos mecanismos de “feedback” na resposta de fase aguda que operam para regular a inflamação

Figura 3: Estrutura do complexo PCR-fosfocolina

Figura 4: Esquema representando os tipos de hemoglobina

Figura 5: Vias principais iniciadas pela hiperglicemia que contribuem para complicações diabéticas

Figura 6: Influência dos AGEs e RAGEs do periodonto no diabético

Figura 7: Rede de possíveis mecanismos envolvidos na patogênese da periodontite no diabetes

Figura 8: Ativadores da via IKK/NF-KB inibem a sinalização da insulina

Figura 9: Gráfico publicado por Nesse *et al.* (24)

Figura 10: Resíduo padronizado por valor ajustado

## LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Preditores lineares utilizados no polinômio descrito por Hujuel *et al* (49)

Tabela 02: Representação esquemática da fase teste e da fase controle

Tabela 03: Característica dos participantes antes do tratamento periodontal

Tabela 04: Característica dos participantes após o tratamento periodontal

Tabela 05: Resultados da análise de regressão linear múltipla (modelos para prever A1C)

Tabela 06: Resultados da análise de regressão linear múltipla (modelos para prever PCR)

Tabela 07: Resultados da análise do modelo linear generalizado (modelo para prever A1C)

Tabela 08: Resultados da análise do modelo linear generalizado (modelo para prever PCR)

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.: antes de Cristo

A1C: hemoglobina glicada

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico

ADA: American Diabetes Association (Associação Americana de Diabetes)

AGE: advanced glycation end products (produto final da glicação avançada)

AHA: American Heart Association

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

AIQ: amplitude inter quartílica

ALSA: attachment loss surface area (área de superfície de inserção periodontal perdida)

APP: proteínas de fase aguda

BOP: bleeding on probing (sangramento à sondagem)

CAL: clinical attachment loss (nível clínico de inserção)

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CFO: Conselho Federal de Odontologia

cm<sup>2</sup>: centímetro(s) quadrado(s)

d.C.: depois de Cristo

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial (ensaio sobre controle e complicações do diabetes)

dL: decilitro(s)

DM2: diabetes melito tipo 2

DP: desvio padrão

EFP: European Federation of Periodontology

EUA: Estados Unidos da América

H<sub>0</sub>: hipótese nula

HDL: high density lipoprotein (lipoproteína de alta densidade)

HIV: human immunodeficiency virus (vírus da imunodeficiência humana)

HPLC: high performance liquid chromatography (cromatografia líquida de alta performance)

hs: high-sensitivity assay (ensaio ultra-sensível)  
HUB: Hospital Universitário de Brasília  
I.C.: intervalo de confiança  
IDF: International Diabetes Federation (Federação Internacional de Diabetes)  
IG: Índice de Sangramento Gengival  
IKKb: I-kappa-B quinase-b  
IKK: IκB quinase  
IL: interleucina  
IMC: Índice de Massa Corporal  
IP: Índice de Placa  
IRS: insulin receptor substrate (substrato do receptor de insulina)  
kg: quilograma(s)  
L: litro(s)  
LAS: lost attachment surface area (superfície de inserção periodontal perdida)  
LDL: low density lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade)  
LGM: location of gingival margin (localização da margem gengiva)  
m<sup>2</sup>: metro(s) quadrado(s)  
mg: miligrama(s)  
mm: milímetro(s)  
mM: milimolar  
mm<sup>2</sup>: milímetro(s) quadrado(s)  
MMP: metaloproteinase  
NF-κB: fator nuclear kappa-B  
odds ratio: razão de chances  
OPG: osteoprotegerina  
PCR: proteína C-reativa  
PESA: periodontal epithelial surface area (área de superfície epitelial periodontal)  
PISA: periodontal inflamed surface area (área de superfície periodontal inflamada)  
PKC: protein kinase C (proteína C quinase)  
PS: profundidade de sondagem  
r: coeficiente de correlação  
r<sup>2</sup>: coeficiente de determinação  
RAGE: receptor de AGE

RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (ligante do receptor ativador do fator nuclear kapa B)

RAS: remaining attachment surface area (superfície de inserção periodontal remanescente)

ROS: reactive oxygen species (espécies reativas de oxigênio)

RSA: recession surface area (área de superfície de recessão)

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes

TGF: transforming growth factor (fator de crescimento transformante)

TGO: transaminase glutâmico oxilacética

TGP: transaminase glutâmico pirúvica

TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa

TSH: hormônio tireoestimulante

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study (estudo prospectivo em diabetes no Reino Unido)

WHO: World Health Organization (Organização Mundial de Saúde)

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	
2.1 GERAIS	22
2.2 ESPECÍFICOS	22
3. REVISÃO DE LITERATURA	
3.1 DOENÇAS PERIODONTAIS E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA	23
3.2 QUANTIFICAÇÃO DOS TECIDOS PERIODONTAIS	33
3.3 DIABETES	40
3.4 DIABETES COMO FATOR DE RISCO PARA PERIODONTITE	46
3.5 PERIODONTITE COMO FATOR DE RISCO PARA O DIABETES	54
4. MÉTODO	
4.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO	61
4.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	61
4.3 AMOSTRA	62
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	63
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	64
4.6 PROTOCOLO DE PESQUISA	64
4.7 ANÁLISE DOS DADOS	67
5. RESULTADOS	68
6. DISCUSSÃO	76
7. CONCLUSÕES	84
8. REFERÊNCIAS	85
9. APÊNDICES	
9.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	95

9.2	FICHA COMPLEMENTAR DE EXAME PARA PESQUISA	96
9.3	PERIOGRAMA	97
9.4	PLANILHAS COM DADOS COLETADOS NA PESQUISA	98
10.	ANEXOS	
10.1	APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	102
10.2	FICHA DE EXAME CLÍNICO PADRÃO DA DIVISÃO DE ODONTOLOGIA DO HUB	103

## 1. INTRODUÇÃO

O periodonto inclui a gengiva, o osso alveolar, o ligamento periodontal e o cimento radicular. Indivíduos que possuem anormalidades que prejudiquem a integridade ou a função dos tecidos do periodonto possuem a doença periodontal (1). A “doença periodontal”, em um sentido amplo, é um termo genérico usado para descrever doenças específicas que afetam a gengiva e os tecidos de suporte que ancoram os dentes nos maxilares. Quando ocorre somente no periodonto de proteção (gengiva), denomina-se gengivite e, no periodonto de sustentação (cimento, ligamento periodontal e osso alveolar), denomina-se periodontite (2, 3).

Por definição, a gengivite caracteriza-se por uma resposta inflamatória crônica ao acúmulo de biofilme supragengival, enquanto a periodontite consiste em uma doença inflamatória resultante de uma infecção polimicrobiana complexa que leva à destruição tecidual, como consequência da alteração da homeostase entre a microbiota subgengival e as defesas do hospedeiro em indivíduos suscetíveis (4). O fenótipo mais frequentemente observado é a inflamação gengival induzida por biofilme, a gengivite. Os sinais clínicos da gengivite são reversíveis quando são implementadas e mantidas ações para a adequada higiene bucal (1). Em um estado de gengivite, a defesa do hospedeiro e a higiene bucal são capazes de prevenir a invasão bacteriana para o sulco gengival. Mas, se o biofilme causador da gengivite não for removido, alguns indivíduos podem desenvolver a periodontite (5).

A manifestação da doença depende da suscetibilidade do indivíduo (6). As doenças periodontais são as condições crônicas mais comuns de causa inflamatória em humanos no mundo (7), afetando mais de 70% da população em geral (8). A periodontite está presente em 5–15% da população adulta do mundo (9).

Desde a década de 1970, as pesquisas têm evidenciado que a presença de periodontopatógenos isoladamente é insuficiente para promover a progressão da doença periodontal. Os fatores de risco do meio, tais como tabagismo, estresse psicossocial e doenças sistêmicas, como o diabetes, modificam a resposta do hospedeiro e podem ser os principais determinantes da suscetibilidade (10). Assim, várias características clínicas da periodontite não podem ser explicadas pela mera presença de biofilme dental (9). Embora as bactérias devam estar presentes

para que ocorra a doença periodontal, um hospedeiro suscetível também é necessário (11).

Há evidências de que diabéticos com um inadequado controle glicêmico teriam uma maior predisposição para o estabelecimento e desenvolvimento da periodontite, quando comparados com não-diabéticos (12). Os diabéticos não-controlados têm risco aumentado de desenvolver doenças periodontais e apresentam maior destruição dos tecidos de suporte. A doença periodontal, por sua vez, pode, teoricamente, influenciar os níveis glicêmicos dos pacientes, porém ainda não há evidência científica suficiente para embasar esse efeito das doenças periodontais no controle glicêmico do paciente diabético (13). Vários mecanismos estão envolvidos na fisiopatologia da doença periodontal associada ao diabetes melito, como os produtos da glicação avançada, a deficiente resposta imunológica, os polimorfismos genéticos, as alterações vasculares e do tecido conjuntivo e a composição salivar (14).

Os dois tipos mais prevalentes de diabetes, o tipo 1 e o tipo 2, são consideradas como duas doenças distintas. A primeira, autoimune, tem um componente genético associado. A segunda, metabólica, está relacionada à obesidade e ao sedentarismo. Ainda assim, ambas as formas têm complicações de longo prazo semelhantes. O “gatilho” do diabetes tipo 2 ainda não é conhecido, mas é improvável que tenha uma etiologia única. Há pesquisadores que acreditam que a inflamação decorre da resistência insulínica, enquanto outros acreditem que a inflamação seria a causa primária do diabetes tipo 2 (15).

Devido ao maior risco de indivíduos diabéticos desenvolverem periodontite, as questões sobre como tratá-la nesses indivíduos e, mais importante, quais são os efeitos do seu tratamento no estado e na natureza do diabetes começaram a surgir (16,17). São escassas as informações sobre qual modalidade de tratamento periodontal é mais eficiente e como esses pacientes respondem ao tratamento periodontal cirúrgico ou ao controle e manutenção periodontal. Também são raros estudos que investiguem se a terapia periodontal básica em pacientes com diabéticos resulta em efeitos benéficos no perfil inflamatório sistêmico associado com risco cardiovascular (17). A hipótese de que a infecção periodontal contribui para a resistência insulínica em diabéticos tipo 2 é biologicamente plausível, mas pesquisas que exploram a infecção periodontal como um fator de risco para o diabetes ainda não demonstraram resultados conclusivos. Além disso, as infecções

associadas aos níveis altos de A1C têm sido também relacionadas a altos níveis de PCR (18).

Sendo assim, para delimitar o objeto de estudo desta dissertação, realizou-se uma busca por revisões sistemáticas completas da Colaboração Cochrane, que apresentou somente o trabalho de Simpson *et al* (19) correlacionando tratamento periodontal e controle metabólico em diabéticos. Os autores concluíram que havia pouca evidência na melhora do controle metabólico em indivíduos com diabetes, após a terapia periodontal. Os autores ponderaram que, apesar do tratamento periodontal ser importante para todos os indivíduos, ainda não podia ser entendido como uma potencial forma de tratamento do diabetes com base nos estudos existentes até aquela data. Recentemente, foi publicada uma revisão sistemática com metanálise por Engebretson e Kocher (20), a qual apresentou resultados semelhantes às conclusões da atualização da metanálise de Simpson *et al* (19).

Semelhantemente ao que está bem estabelecido para outras complicações diabéticas, o nível de controle metabólico e a duração da doença parecem desempenhar papel importante no risco de desenvolvimento de doenças periodontais. Evidências adicionais, especialmente de estudos longitudinais, são necessárias para demonstrar conclusivamente se existe uma relação de dose-resposta entre a inflamação periodontal e o diabetes. Embora se saiba muito sobre a relação entre diabetes e saúde bucal, este conhecimento não está sendo traduzido em uma prática preventiva e cooperativa com outros profissionais de saúde (17).

É lógico se presumir que a resolução da inflamação gengival após terapia resultaria na redução de níveis de mediadores inflamatórios locais e sistêmicos. Os mediadores chave no processo poderiam ser a interleucina (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), os quais induziriam à formação de proteínas da fase aguda, tais como a proteína C-reativa (PCR). Todos esses, por sua vez, parecem interferir na resposta tecidual promovida pela insulina. Logo, reduções dos níveis séricos desses mediadores, como resultado do tratamento periodontal, poderiam, teoricamente, levar à melhora do controle glicêmico. Entretanto, tal hipótese ainda não foi formalmente comprovada (21). Soma-se a isso o fato de não haver um marcador sorológico para a detecção da presença, risco e atividade das doenças periodontais. Embora haja indicações de que níveis séricos elevados de PCR estejam associados à doença periodontal, ainda não há estudos suficientes que suportem claramente essa relação (8).

Em relação à PCR, revisão sistemática de Paraskevas *et al.* (22) evidenciou que este marcador sistêmico está elevado em pacientes com periodontite em comparação com controles saudáveis. Todos os estudos de tratamento mostraram um efeito sobre os níveis de PCR em favor do tratamento periodontal. Constatou-se também que são escassos os estudos de longo prazo. Assim, como na metanálise de Ioannidou *et al.* (8), concluiu-se que não existem estudos de intervenção conclusivos e em grande escala investigando o efeito da terapia periodontal nos níveis de PCR.

Apesar de muitas pesquisas buscarem correlacionar a periodontite como fator de risco para várias doenças, mas não há um consenso e uniformização na definição e classificação das doenças periodontais, principalmente quando relacionadas a doenças sistêmicas. Esses problemas de definição conceitual dificultam os estudos epidemiológicos na área de Periodontia (23). Outro problema é que nenhuma das classificações considera a quantidade de tecido periodontal inflamado. Essa informação poderia ser importante para avaliar a carga inflamatória representada pela gengivite ou pela periodontite. Em um estudo, publicado em 2009 por Nesse *et al.*, observou-se que cada 333 mm<sup>2</sup> de gengiva inflamada resultava em um aumento de 1% nos níveis de hemoglobina glicada (A1C). Os autores sugeriram que esse poderia ser o caminho para o estabelecimento de uma relação de causa-efeito entre a doença periodontal e o diabetes (24).

Diante desse contexto e considerando a necessidade de se estudar a correlação entre as doenças periodontais e o diabetes, o presente trabalho utilizou um método para quantificar a área da superfície gengival inflamada e para testar a hipótese de que o grau de inflamação gengival influenciaria os níveis séricos de hemoglobina glicada e proteína C-reativa em diabéticos, antes e após a terapia periodontal.

O diferencial do presente estudo consiste em considerar as áreas livres de bolsas periodontais, porém, com inflamação clinicamente detectável, a fim de se avaliar também o efeito da gengivite sobre o padrão inflamatório e glicêmico dos pacientes.

## OBJETIVOS

### 2.1 GERAIS

- Produzir conhecimento que reforce a importância do tratamento periodontal para uma melhor saúde sistêmica de indivíduos diabéticos.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- Correlacionar a área de inflamação gengival (inflamação local) com os níveis de proteína C-reativa (inflamação sistêmica) e hemoglobina glicada (controle glicêmico), em pacientes diabéticos tipo 2, antes da realização da terapia periodontal.
- Testar a hipótese nula de que a terapia periodontal não-cirúrgica altera os níveis séricos de hemoglobina glicada e proteína C-reativa.

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 DOENÇAS PERIODONTAIS E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

As doenças periodontais afligem os homens há um longo tempo. Médicos chineses foram provavelmente os primeiros a descrever os sinais das doenças periodontais por volta dos anos 2700 a.C. Há relatos de textos egípcios, datados de aproximadamente 1700 a.C., com remédios para tratar a perda de dentes e as gengivas inchadas e sangrantes. Na Índia Antiga, no século 6 a.C., foram desenvolvidos instrumentos para tratar as doenças periodontais e foi proposta a primeira classificação para as doenças do periodonto. Em 1563 d.C., o médico italiano Bartolomeo Eustachi publicou o primeiro livro prescrevendo a remoção do cálculo e do tecido de granulação, por meio de raspagens e curetagens, para propiciar a reinserção periodontal dos tecidos perdidos. Dois séculos depois, o cirurgião-dentista francês Pierre Fauchard postulou que a etiologia das doenças periodontais, chamada por ele de “escorbuto gengival”, seria modulada por fatores locais, como o cálculo. Cinquenta anos depois, o cirurgião e cientista escocês John Hunter afirmou que a perda óssea alveolar e a recessão gengival levariam inevitavelmente à perda dos dentes e que esse seria um processo natural. Com o advento da microbiologia no século XIX, as doenças periodontais foram vistas de outra forma. Os médicos alemães Robert Ficinus e Adolph Witzel associaram as bactérias periodontais à perda de dentes. Para eles, a gengiva formaria uma bolsa que alocaria bactérias que infectavam e destruíam o periodonto. Nos EUA, John M. Riggs tinha a convicção de que a etiologia da doença era o cálculo e tratava a periodontite com a meticulosa remoção do cálculo, curetagem dos tecidos moles e implementação de higiene bucal individual. Riggs conseguiu uma melhora de 90% dos seus pacientes, o que nunca havia sido observado antes. Assim, o termo “escorbuto das gengivas” foi substituído por “doença de Riggs”. Na Europa, o termo “piorreia alveolar” era dado a toda forma de periodontite não relacionada ao envelhecimento. Em 1877, após um encontro da *American Dental Association*, o termo “piorreia alveolar” foi utilizado por todo o mundo até o século XX. Willoughby D. Miller descreveu o papel das bactérias na etiologia da piorreia alveolar e concluiu

que, na presença de fatores predisponentes, muitas bactérias que habitam a boca poderiam causar doença periodontal e muitas outras doenças no corpo. Assim, cunhou-se a expressão “foco de infecção”. O médico americano Frank Billings propôs a “teoria da infecção focal”, em que se pregou a erradicação de dentes infeccionados para a prevenção e o tratamento de doenças sistêmicas. Essa conduta foi amplamente praticada até a década de 1930, quando começa um declínio da remoção de focos infecciosos para benefícios sistêmicos. (1).

A teoria da infecção focal começou a ser questionada a partir de 1930. Pesquisadores e clínicos observaram que não havia evidências concretas para se atribuir à presença de dentes comprometidos a ocorrência de todas as doenças sistêmicas apontadas. Houve uma mudança na filosofia do tratamento odontológico, que voltaria a ser, a partir de então, mais restauradora e menos mutiladora. Seguiu-se uma fase de desenvolvimento de protocolos científicos para a investigação de problemas clínicos de diversas naturezas. Tornava-se clara a existência de situações em que bactérias bucais poderiam afetar estruturas distantes, como no caso de risco de desenvolvimento de endocardite bacteriana em pacientes suscetíveis. Em 1955, a *American Heart Association* publicou a primeira recomendação oficial para a prevenção de endocardite após procedimentos dentários e do trato respiratório. Esse seria o primeiro momento da história em que a medicina reconheceria a cavidade bucal como sendo foco para uma infecção à distância (25).

A era moderna da patogênese, prevenção e tratamento das doenças periodontais iniciou-se em meados dos anos 1960, com os experimentos de Harald Løe e colaboradores, demonstrando o papel fundamental de bactérias no início da gengivite e da periodontite. Ficou evidenciada a relação entre acúmulo de placa e inflamação gengival, levando a um conceito de que as bactérias causam a doença periodontal (Figura 1 A). Esse modelo abandonou os antigos conceitos de que fatores não-bacterianos estariam envolvidos na patogênese das doenças periodontais, tais como trauma de oclusão, condições sistêmicas e dieta. A prevenção e o tratamento da periodontite passaram a ser baseadas no controle do biofilme. Essa década foi considerada como a “era da placa” na Periodontia (26).

A ideia de que a gengivite evoluiria necessária e universalmente para uma periodontite vigorou até a década de 1980, quando, novamente, Løe e colaboradores publicaram o trabalho sobre a história natural das doenças

periodontais realizado no Sri Lanka. O estudo incluiu uma população sem acesso a serviços de saúde bucal ou cuidados dentários. Os autores observaram que a presença de placa e gengivite não levava necessariamente à periodontite ou à perda dentária. A supressão da higiene bucal em indivíduos com periodonto saudável irá resultar em um acúmulo de detritos na margem gengival de todas as áreas de todos os dentes e, em um tempo médio de 10 a 21 dias, todos esses indivíduos desenvolverão gengivite marginal. A restituição da higiene resultará em condições saudáveis de gengiva e no reestabelecimento da microbiota original. Não havia dúvidas de que a placa bacteriana, o biofilme, era a causadora da gengivite (26, 27, 28).

Das doenças gengivais inflamatórias, a gengivite é a mais comum e se caracteriza clinicamente por edema, vermelhidão, alteração da posição da margem gengival e sangramento espontâneo ou à sondagem. O diagnóstico de gengivite é feito pela alteração de coloração ou quando há sangramento à sondagem. Já a periodontite se caracteriza pela perda de tecido conjuntivo, reabsorção óssea alveolar e, conseqüentemente, formação de bolsas periodontais e/ou recessões gengivais. A sondagem periodontal também é o método usado para detectar a periodontite, por meio da medição de bolsas. Se a profundidade de sondagem for igual ou maior a 4 mm, o indivíduo possui uma bolsa periodontal. A periodontite é a causa mais comum de perda de dentes em adultos. Ao paciente, não é possível realizar uma autoavaliação, sendo assim, o exame periodontal necessita ser realizado por um dentista (3). Os fatores que determinam a intensidade e o tempo de ocorrência da gengivite intrigavam os pesquisadores, o que hoje podem ser explicados pela variabilidade dos mecanismos de defesa individuais (26). De modo geral, as raspagens e os aplainamentos radiculares regulares, combinados com procedimentos diários caseiros realizados pelo indivíduo, podem resolver a gengivite e controlar a maioria das formas de periodontites (3).

Já no início dos anos 1980, pesquisadores propuseram que níveis elevados de glicose no fluido gengival crevicular poderiam favorecer o crescimento de espécies bacterianas subgengival, levando à periodontite. Porém, a microbiota periodontal não parece ser alterada pela diabetes e há pouca evidência de que influencie o controle glicêmico. Além disso, ainda não foi encontrada uma clara diferença entre a microbiota periodontal em diabéticos e não-diabéticos. O papel dos neutrófilos na patogênese da periodontite em pacientes diabéticos tem sido

analisado com o uso de ensaios sobre funções dos neutrófilos. Apesar do dogma de que a função neutrofílica na periodontite e diabetes seja defeituosa, a evidência obtida é duvidosa devido à variedade de métodos empregados. Todos os estudos também têm investigado a atividade de neutrófilos periféricos e não neutrófilos gengivais. Tem sido proposto que neutrófilos hiperativos, possivelmente ativados no periodonto, seriam uma importante fonte de espécies reativas de oxigênio (21).

Essas pesquisas realizadas em meados da década de 1980 levaram a refinamentos críticos na patogênese das doenças periodontais (Figura 1 B). Propunham-se que bactérias específicas iniciariam o processo da doença, ativando respostas que poderiam ser tanto protetoras como destrutivas. Resultou no conhecimento das funções das metaloproteinases de matriz, das citocinas e das prostaglandinas. Provavelmente, o aspecto mais importante foi a distinção entre o evidente papel do desafio microbiano e os mecanismos de imunidade na patogênese da doença periodontal.

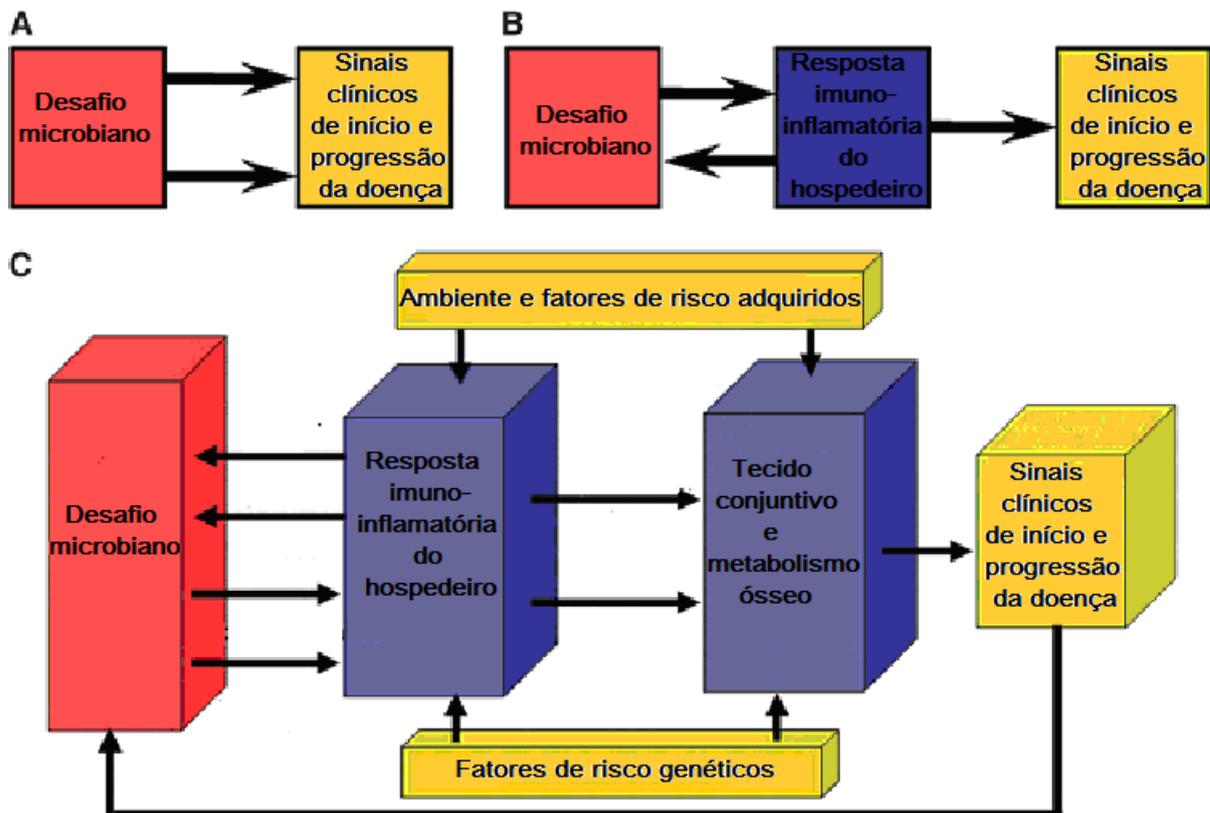
De 1985 a 1995, novos conhecimentos sobre os vários fatores que contribuem para a periodontite demonstraram que o fenótipo clínico das doenças periodontais não é um produto simplesmente do desafio microbiano traduzido por uma resposta do hospedeiro. Fortes evidências mostraram que o tabagismo e o diabetes eram determinantes da gravidade da doença. Formulou-se a teoria de que, embora o desafio microbiano seja um fator de iniciação primário da doença, outros fatores parecem modificar a expressão da doença, mas que, por si só, não são fatores causais. A diferença entre fatores modificadores e causais é sutil, mas importante para o entendimento da patogênese. Assim, na ausência de modificadores da doença, a resposta do hospedeiro parece ser capaz de limitar a destruição do tecido periodontal.

O conceito básico de periodontite foi revisto em 1997 (Figura 1C), por reconhecer que vários fatores de risco podem modificar as respostas do hospedeiro. Ainda assim, os mecanismos imunitários são ativados por produtos bacterianos e a apresentação clínica da doença será moldada por outros fatores de risco, como os ambientais e genéticos. Desse modo, o modelo de 1997 não é linear. A presença de bactérias periodontopatogênicas não conduz automaticamente a um padrão único de resposta do hospedeiro (26).

Assim, a resposta do hospedeiro é determinada principalmente por fatores genéticos, ambientais e adquiridos. A resposta do hospedeiro é essencialmente

protetora por natureza. No entanto, um quadro hiperinflamatório associado a uma resposta imune do hospedeiro prejudicada pode resultar em uma destruição tecidual aumentada (11).

Figura 1: Evolução conceitual dos modelos de doença periodontal



A) Um modelo linear que descreve o papel etiológico precoce das bactérias na iniciação e progressão da doença periodontal. B) Modelo de 1980 enfatizando o papel central da resposta imune do hospedeiro no desenvolvimento e progressão da doença periodontal. C) Um modelo de 1997 demonstrando vários fatores que contribuem para a patogênese da periodontite humana baseada em caminhos e processos conhecidos na época (Adaptado de Kornman 2008) (26).

A patogênese da doença é um processo complexo e o agente etiológico, o biofilme, induz a um mecanismo de resposta do hospedeiro, que pode se tornar auto-destrutivo. O processo de resposta imunitária resulta em alteração da função de fibroblastos, ativação de macrófagos que liberam collagenases e outras enzimas líticas, ativação de linfócitos, modulação de fatores crescimento de fibroblastos e síntese de colágeno e estimulação de reabsorção óssea por células clásticas. As

doenças periodontais também podem ter seu curso alterado por doenças sistêmicas, alterações hormonais, discrasias sanguíneas, doenças autoimunes, doenças metabólicas (como o diabetes), uso de medicamentos, entre outros (3).

Está consolidado na literatura que a hiperglicemia altera o periodonto. Há alguma evidência de que a periodontite afeta negativamente o controle glicêmico do paciente, mas há falta de clareza na literatura a respeito do efeito e da significância clínica do tratamento periodontal no controle do diabetes (7).

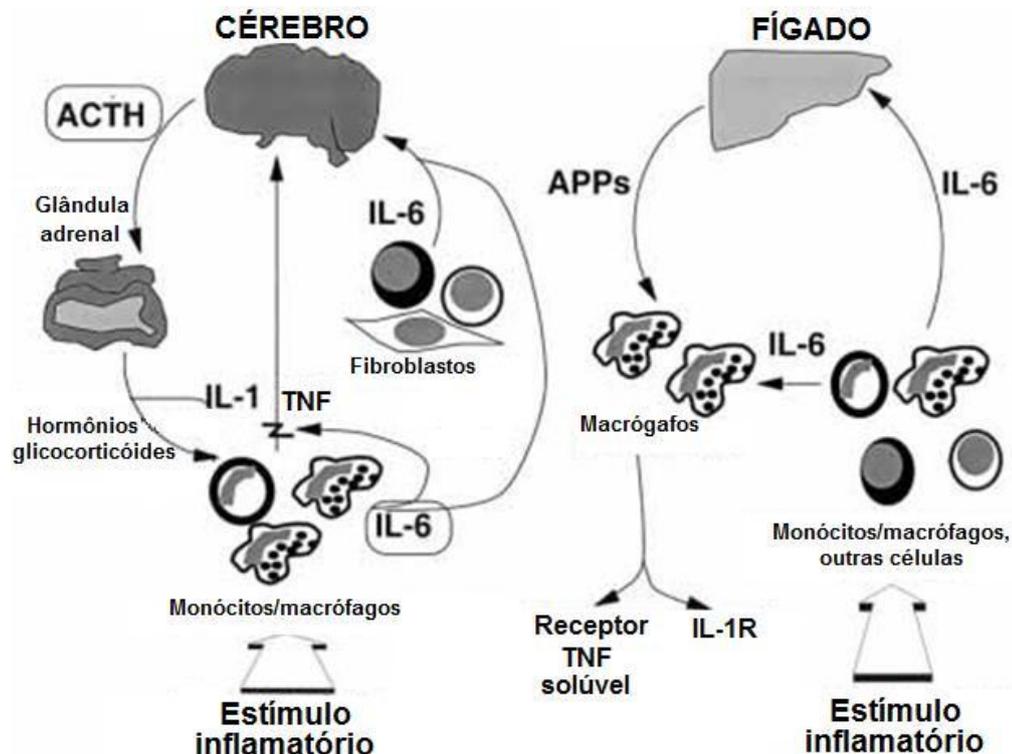
Até a presente data, a maioria dos modelos propostos para explicar a relação entre diabetes e doença periodontal têm defendido o conceito de uma interação bilateral entre essas duas desordens. O maior desafio é entender de forma holística o papel das inúmeras moléculas com ação relevante envolvidas nas duas doenças, como a sinalização sinérgica entre citocinas (21). As citocinas são proteínas solúveis que transferem informações de uma célula à outra. Mais de 200 citocinas já foram identificadas, incluindo as interleucinas (ILs), fatores de crescimento, quimiocinas e interferons. A forma como estão organizadas influencia na complexa rede de processos inflamatórios e pró-inflamatórios que ocorrem nas doenças periodontais. As citocinas estão geralmente ligadas a outras proteínas como auto-anticorpos, fragmentos de receptores e  $\alpha$ 2-macroglobulina. A maioria dos testes utilizados para se medir a concentração de citocinas no corpo identifica apenas as citocinas livres, não-ligadas, por essa razão ainda não é possível se determinar acuradamente o perfil de todas as citocinas presentes no sangue. As interleucinas pertencem a uma família que compreende cerca de 37 subgrupos, sendo as mais estudadas as IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-18. São proteínas que se ligam a receptores específicos e participam na comunicação entre vários tipos de células. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) é produzido principalmente por macrófagos, células T ativadas, células do músculo liso e células endoteliais. Pode produzir disfunção endotelial, produção de outras citocinas, alteração da expressão de metaloproteinases da matriz extracelular e promoção da angiogênese (29). As metaloproteinases da matriz (MMPs) compreendem uma família de 22 endopeptidases envolvidas na remodelação tecidual, degradando a maioria das proteínas da matriz extracelular, como colágeno, elastina e proteoglicanas. São consideradas mediadores da destruição tecidual e estão fortemente correlacionadas com a doença periodontal (30).

O sistema bi-molecular do receptor ativador do NF- $\kappa$ B ligante-progesterina (RANKL-OPG) é o regulador da osteoclastogênese e da reabsorção óssea (31). São secretados por fibroblastos, osteoblastos e linfócitos (32) e produzidos por estímulos hormonais, inflamatórios e bacterianos. Os mecanismos moleculares da reabsorção óssea foram elucidados na década de 1900. O Receptor Ativador do NF- $\kappa$ B é um membro da superfamília TNF, identificado como um fator ligado à membrana responsável pela estimulação da diferenciação de osteoclastos. Por meio de sua ligação ao receptor cognato RANK presente na superfície do pré-osteoclasto, provoca a diferenciação em osteoclastos maduros, ativando a reabsorção óssea. A ação do RANKL pode ser bloqueada pelo receptor osteoprotegerina (OPG), que também é um membro da superfamília da TNF, com estrutura homóloga ao RANK. Subsequentemente, a OPG bloqueia os eventos moleculares que conduzem à reabsorção óssea (31, 32). A persistência do quociente RANKL/OPG elevado após a terapia periodontal sugere que a remoção dos agentes infecciosos, sem modulação do sistema imunitário, não evita o avanço da perda óssea (33).

Em um processo inflamatório, há uma resposta orgânica com o aumento da síntese hepática e a indução intravascular de secreção de um número de proteínas plasmáticas com ampla diversidade de ações. A síntese dessas proteínas pode aumentar de 2 a 100 vezes durante uma infecção e é regulada por citocinas e, em menor grau, por hormônios glicocorticóides. As citocinas relacionadas à fase aguda da inflamação podem ser divididas em três tipos: (i) citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , a IL-1, o interferon-gama e a IL-8; (ii) citocinas IL-6-type, que são responsáveis pela maioria dos fenômenos sistêmicos que ocorrem na resposta de fase aguda, como a própria IL-6, o fator inibidor de leucemia, a IL-11, a oncostatina, o fator neurotrófico ciliar e a cardiotrofina-1; e (iii) citocinas anti-inflamatórias que regulam negativamente a resposta de fase aguda, como a IL-10, a IL-4, a IL-13 e a TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformante beta). Já as proteínas da fase aguda podem ser divididas em dois grupos: (i) as proteínas do tipo 1, induzidas pelas citocinas pró-inflamatórias IL-1-like, que são a amiloide-A sérica, a proteína C-reativa, o complemento C3 e a  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida e (ii) as proteínas do tipo 2, induzidas pelas citocinas IL-6-like, que incluem o fibrinogênio, a haptoglobina, a  $\alpha_1$ -antiquimotripsina, a  $\alpha_1$ -antitripsina e a  $\alpha_2$ -macroglobulina. O efeito da IL-6 na produção de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos também pode ser regulada pela insulina, a dexametasona, o glucagon e a epinefrina. Em geral, as citocinas IL-

6-*like* e IL-1-*like* atuam sinergicamente para induzir a produção de proteínas da fase aguda do tipo 1. A produção dessas proteínas também sofre regulação neuroendócrina. Os glicocorticóides diminuem os níveis de IL-1, TNF e IL-6 no sangue periférico, mas prolongam seu impacto nas células alvo pelo aumento da expressão em seus receptores (Figura 2). A resposta de fase aguda representa uma reação inicial e altamente complexa do organismo a uma variedade de agressões tais como infecções bacterianas, virais, parasitárias, traumas mecânicos ou térmicos, isquemia, necroses ou neoplasias. Refere-se a respostas fisiológicas e alterações metabólicas que se iniciam imediatamente após a infecção ou o dano tecidual e tem como objetivo neutralizar o agente inflamatório e promover o reparo tecidual. É uma resposta não-específica e ocorre em diversas condições para garantir a sobrevivência no período imediatamente posterior à agressão (34).

**Figura 2: Esquema dos mecanismos de “feedback” na resposta de fase aguda que operam para regular a inflamação.**



As citocinas liberadas por macrófagos ativados estimulam o cérebro a liberar corticotropina (ACTH), resultando em ações sobre as glândulas adrenais e produção de glicocorticóides. Os glicocorticóides e a IL-6 podem suprimir a IL-1 e o TNF. Além disso, citocinas de macrófagos ativados e de outras células estimuladas podem induzir a síntese de proteínas de fase aguda (APP) pelo fígado (Adaptado de Ebersole e Cappelli 2000) (34).

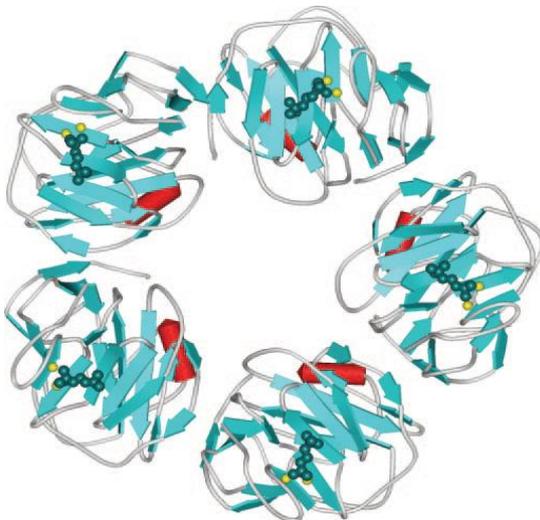
Os problemas associados ao diabetes como fator de risco para doenças inflamatórias, dentre elas, a periodontite, não reduzem sem mudanças no estilo de vida, dieta e atividade física. Há indícios de que um estilo de vida saudável reduziria os níveis de proteína C-reativa (PCR), enquanto a obesidade, o sedentarismo e o tabagismo aumentariam esse marcador inflamatório sistêmico. Ainda não há um marcador para a saúde, mas a PCR parece ser uma boa candidata (35).

A PCR é uma proteína encontrada normalmente no plasma e é aumentada drasticamente em resposta às agressões teciduais (36), podendo exceder 100 mg/L (37), representando, portanto, um marcador não-específico da resposta de fase aguda (22; 29). A síntese e a secreção de PCR aumentam em horas após a agressão e pode atingir picos em 24 a 48 horas (38). Encontra-se, assim, aumentada em processos infecciosos, doenças autoimunes, neoplasias (29), infecções crônicas ou condições inflamatórias desconhecidas, obesidade, tabagismo e trauma (22; 37). Na ausência de inflamação, níveis de PCR acima de 1 mg/L indicam um baixo risco para doenças cardiovasculares e níveis de PCR acima de 3 mg/L indicam um alto risco a eventos cardiovasculares (29). A meia-vida plasmática da PCR é cerca de 19 horas e é constante em todas as condições de saúde e doença, de modo que o único determinante da concentração circulante de PCR é a taxa de síntese. Esta reflete diretamente a intensidade do processo patológico de estímulo à produção de PCR. Os valores tendem a aumentar com a idade, presumidamente, refletindo a incidência de doenças subclínicas. Estudos com gêmeos demonstram um forte componente hereditário nos valores basais, os quais independem do IMC, sugerindo associação com polimorfismos genéticos na IL-1 e IL-6. Os valores de PCR não apresentam variação diurna e não são afetados pela ingestão de alimentos. A insuficiência hepática prejudica a produção desse marcador inflamatório sistêmico (39).

A Proteína C Reativa é assim chamada devido a sua capacidade de precipitar o polissacarídeo C derivado da parede celular do *Streptococcus pneumoniae* (36,39). Foi a primeira proteína de fase aguda a ser descrita e é um marcador extremamente sensível de inflamação sistêmica e dano tecidual (39). Foi descoberta em 1930 e se sabe que é uma proteína muito bem conservada ao longo da evolução dos vertebrados (38). Sintetizada principalmente pelo fígado, pode também ser produzida nos adipócitos, nas células da musculatura lisa e no tecido gengival (29). A síntese extra-hepática de PCR também já foi descrita em neurônios,

placas ateroscleróticas, monócitos e linfócitos, porém, é improvável que influencie substancialmente os níveis plasmáticos de PCR. A produção de PCR pelos hepatócitos é regulada principalmente pela IL-6. Além de interagir com os vários ligantes, a PCR pode ativar a via clássica do complemento, estimular a fagocitose e se ligar a receptores de imunoglobulina (40), às substâncias derivadas do dano celular e aos microrganismos. É provável que a PCR induza primariamente a um mecanismo protetor, mas, em algumas circunstâncias, pode iniciar uma reação inflamatória exacerbada (37,38). A diferença entre a ativação do complemento pela PCR daquela resultante de complexos imunitários está, presumivelmente, na limitação dos efeitos inflamatórios potencialmente prejudiciais ocorridos pela ativação do complemento associada à C5-convertase (40). A não detecção de polimorfismos ou deficiências na PCR humana e a conservação da estrutura da PCR e da sua ligação específica cálcio-dependente à fosfocolina dão ênfase ao seu papel fisiológico. A fosfocolina é uma molécula universal presente nas membranas celulares e na lipoproteínas plasmáticas (35,36).

**Figura 3: Estrutura do complexo PCR-fosfocolina.**



A PCR é composta por cinco protómeros idênticos, não covalentemente associados, dispostos simetricamente em torno de um poro central. O termo "pentraxinas" é usado para descrever a família de proteínas com esta estrutura. Cada protómero tem uma face de reconhecimento, que é o local de ligação da fosfocolina, consistindo de dois íons de cálcio coordenados, adjacentes a uma porção hidrofóbica. A face oposta do pentâmero é a face efetora, onde se ligam moléculas do complemento e receptores celulares para anticorpos. Íons cálcio em amarelo e fosfocolina em verde (40)

A maior resposta da PCR na fase aguda ocorre nas infecções (bacterianas, fúngicas, virais e sistêmicas), complicações alérgicas de infecções (febre reumática, eritema nodoso), doenças inflamatórias (artrite reumatóide, artrite crônica juvenil,

espondilite anquilosante, artrite psoriática, vasculite sistêmica, polimialgia reumática, doença de Reiter, doença de Crohn, febre mediterrânea familiar), necroses (infarto do miocárdio, embolização do tumor, pancreatite aguda), traumas (cirurgias, queimaduras, fraturas), neoplasias (linfomas, carcinomas, sarcoma). A ausência ou resposta modesta da PCR na fase aguda ocorre no lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, dermatomiosite, colite ulcerativa, leucemia e doença do enxerto-versus-hospedeiro. Não se sabe por que essas doenças não aumentam a produção da PCR, apesar da evidente inflamação e dano tecidual. Também não se sabe por que a resposta da PCR para infecções intercorrentes é aparentemente intacta em pacientes nestas condições. A concentração de PCR é, assim, um marcador biológico não específico da inflamação muito útil, cuja medição contribui significativamente para: (a) triagem de doenças orgânicas, (b) monitoramento da resposta ao tratamento de inflamação e infecção e (c) detecção de infecções intercorrentes em indivíduos imunossuprimidos e nas poucas doenças específicas caracterizadas pela ausência ou modesta resposta de fase aguda (39).

O CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) e a AHA (*American Heart Association*) aceitam que a PCR pode ser usada como método adjunto de avaliar o estabelecimento e a evolução de fatores de risco para doenças coronárias. O ensaio de alta sensibilidade para medir níveis de PCR foi desenvolvido para detectar níveis inferiores ao que previamente era considerado normal. As pesquisas que quantificam pequenas flutuações nos níveis de PCR, decorrentes da terapia periodontal, devem utilizar o “high-sensitivity assay” para PCR (8).

## 1.2 QUANTIFICAÇÃO DAS CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS DOS TECIDOS PERIODONTAIS

A nomenclatura e nosologia das doenças periodontais evoluíram em resposta às mudanças de conceito das doenças, mas ainda estão sobrecarregadas com ambiguidade e limitações. O uso dos termos “crônica” e “agressiva” na classificação da Academia Americana de Periodontia de 1999 trouxe uma dificuldade. Não está claro se a periodontite crônica refere-se à pouca ou nenhuma progressão da doença e se a periodontite agressiva refere-se à doença de evolução rápida. Há ainda a

dificuldade em determinar se os termos meramente descrevem a atividade da periodontite em determinados grupos de idade.

A prática clínica e as pesquisas em periodontia dependem de exames clínicos, diagnósticos e, ocasionalmente, de testes laboratoriais. Exames clínicos avaliam a saúde gengival, profundidade de bolsa periodontal, perda de inserção clínica, nível ósseo alveolar radiográfico, higiene bucal, entre outros. Os testes diagnósticos laboratoriais não são particularmente sensíveis ou específicos para avaliar prognóstico e atividade da doença periodontal. Não há um teste válido e reprodutível para quantificar o risco de doença periodontal (9).

Historicamente, a prevalência de periodontite foi medida por meio da extensão e da gravidade da perda de inserção e/ou sondagem da profundidade da bolsa em milímetros. Isso representa um retrato das manifestações da doença no passado com pouca indicação de atividade de doença presente. É essencial um método confiável para quantificar a incidência da doença e para melhor avaliar a atividade da doença. Porém, cada índice periodontal formulado tem seus próprios méritos e limitações.

Os índices periodontais têm contribuído para a identificação, a prevenção e o tratamento da doença periodontal ao longo dos anos desde a sua criação. Esses índices são baseados no entendimento da patogênese e da progressão da doença periodontal. Assim, com a melhor compreensão do processo de doença periodontal, os índices foram aperfeiçoados desde o Índice Periodontal de Russell até o Índice atual de Moustakis de Susceptibilidade Genética (41).

Várias tentativas têm sido feitas para se quantificar a área de tecido periodontal destruído, mas a avaliação clínica do nível de inserção periodontal é, geralmente, a mais utilizada para se conhecer a evolução do *status* inflamatório dos tecidos (42,43).

As mensurações lineares de sondagem utilizadas para avaliar a extensão e a gravidade da perda de inserção em dentes periodontalmente comprometidos, bem como para identificar os sítios com atividade da doença, não quantificam a perda de inserção periodontal, especialmente em dentes multirradiculares (44).

O primeiro problema associado às mensurações lineares obtidas por radiografias ou sondagem é a discrepância entre as medidas clínicas e as medidas anatômicas. A sondagem periodontal pode super ou subestimar a terminação apical da junção epitelial de acordo com o índice gengival dos tecidos. A destruição óssea

pode ser superestimada devido à inflamação aguda ou subestimada devido à falta de informação sobre o nível ósseo no sítio bucal e lingual do dente. Outro problema é a tentativa de se estimar duas informações bidimensionais com mensurações unidimensionais. Uma medição linear de um defeito vertical não traz nenhuma informação a respeito da largura do defeito. Além disso, a mesma doença progressiva, no terço coronal e no terço apical, resultará em diferentes perdas de tecidos conjuntivo devido à conicidade da raiz. Portanto, se o propósito da avaliação das doenças periodontais é estimar a verdadeira perda de inserção periodontal, uma medida linear vertical deverá representar uma estimativa pobre (42). As mensurações clínicas seriam proporcionais às medições periodontais reais se a forma da secção transversal do dente fosse constante ao longo de todo o comprimento da raiz, e se as secções transversais de todos os dentes fossem iguais. Porém, sabe-se que o diâmetro transversal dos dentes muda, dependendo da distância da junção cimento-esmalte e do tipo de dente (43).

Muitos estudos quantificaram a área da superfície radicular pela variação de 3 métodos: (1) divisão planimétrica, (2) conversão de peso ou (3) técnica da membrana. Com a divisão planimétrica, a raiz é seccionada perpendicular ou longitudinalmente ao eixo axial vertical do dente, e cada secção de área de superfície é calculada multiplicando aquela circunferência seccional pela sua espessura. Com o método de conversão de peso, as raízes dos dentes são revestidas com uma espessura uniforme de benzeno, partículas de prata ou outro agente de revestimento; o peso ganho é convertido em área de superfície. A técnica da membrana é a técnica mais comumente usada. Com essa técnica, as superfícies radiculares são recobertas com um material fino, tal como folha de alumínio, cloreto de polivinil ou papel fino. Em seguida, o material é descascado e a superfície radicular é medida com dispositivos tais como planímetro, papel ou lâmina quadriculada (45). Brown propôs uma técnica de membrana usando uma solução de látex, a qual era removida após assentada e a área era calculada manualmente com papel quadriculado. Jepsen em 1963 refinou esse procedimento usando um planímetro para medir as áreas. Essas áreas foram correlacionadas com dados radiográficos e os resultados foram considerados inaccurados para dentes multirradiculares. Despeignes (1970) tentou desenvolver um modelo geométrico que correlacionaria a medida vertical de cada raiz dentária com a área, porém essa correlação somente pode ser aplicada em dentes unirradiculares, exceto as raízes

dos incisivos centrais que formam um cone menos acentuado. Jeffcoat e Williams (1984) utilizaram um sistema digital computadorizado para estimar valores lineares e de área por meio de radiografias de cães Beagle. Mais recentemente, técnicas de processamento de imagens foram usadas para medir áreas de raízes expostas (46).

Já se considerou que a área total da superfície do epitélio inflamado e ulcerado dos tecidos periodontais em um indivíduo com periodontite é equivalente, pelo menos, à superfície da palma da mão, isto é, entre 50 a 75 cm<sup>2</sup> (5). Essa informação parece ser superestimada.

Diante da necessidade de se quantificar a quantidade de gengiva inflamada de cada paciente, o "método PISA" (*Periodontal Inflamed Surface Area*) foi desenvolvido devido à falta de um "padrão ouro" para se relacionar a periodontite como fator de risco para outras doenças sistêmicas. A demanda surgiu após a construção de uma nova classificação para as doenças periodontais em 1999 pela Associação Americana de Periodontia. O primeiro propósito do método era de se quantificar a área de tecido periodontal inflamado e o segundo, que fosse de fácil aplicação e reprodutível. Isso significa que o método deveria usar medições clínicas comumente empregadas, como nível clínico de inserção (CAL), recessões (LGM) e sangramento à sondagem (BOP).

O cálculo da PISA foi possível a partir dos estudos de Hujoel *et al.* em 2001, que desenvolveram um modelo estatístico para se calcular a área de superfície de inserção periodontal perdida, denominada ALSA (*Attachment Loss Surface Area*). O estudo foi desenvolvido com base em uma metanálise de 22 artigos, totalizando 4730 dentes. Foram estudados cerca de 300 a 440 para cada tipo de dente. Para calcular a ALSA foram usadas medidas de todos os tipos de dentes em particular, exceto os terceiros molares (47).

O cálculo da ALSA foi realizado por meio de modelos de regressão múltipla multivariada. As variáveis de respostas seriam a superfície periodontal perdida (LAS) e a superfície periodontal remanescente (RAS). As mensurações clínicas coletadas antes de extrações dentárias foram as variáveis preditoras. Em dentes unirradiculares, o cálculo da LAS obteve como variáveis mais influenciáveis a área de perda de inserção radiográfica, um índice gengival modificado desenvolvido pelos autores, a perda de inserção buco-lingual e o comprimento radiográfico da raiz. Para o cálculo da RAS desses dentes, utilizou-se como variáveis preditoras o índice gengival modificado, um índice de mobilidade modificado desenvolvido pelos

autores, a inserção radiográfica remanescente e a profundidade de sondagem (42). Em dentes multirradiculares da maxila, as variáveis utilizadas para o cálculo da LAS foram a área de inserção radiográfica perdida, o envolvimento horizontal da furca e o índice gengival modificado. Para o cálculo da RAS nesses dentes, utilizou-se a área de inserção radiográfica remanescente e o índice gengival modificado. Nos dentes multirradiculares mandibulares, a LAS foi calculada com a área de inserção radiográfica perdida, o envolvimento horizontal da furca e a perda óssea interradicular radiográfica como variáveis preditoras. O cálculo da RAS nesses últimos dentes utilizou como variáveis a área de inserção radiográfica remanescente e o índice gengival modificado. O índice gengival modificado consistia em valores iguais a 0, correspondente ao índice gengival igual a 0 e 1 de Silness e Løe, e valores iguais a 1, que correspondia ao índice gengival igual a 2 e 3 desse índice. As informações sobre as áreas de furcas foram sumarizadas em classe 1, quando havia perda de 1 mm na horizontal, classe 2, até 3 mm de perda horizontal e, classe 3, acima de 4 mm de penetração horizontal na furca (43).

Com base nos resultados desses estudos (42,43), no trabalho de Despeignes (48) e em valores publicados em atlas de anatomia, a superfície da área periodontal em mm<sup>2</sup> e as mensurações de distâncias lineares podem ser correlacionadas usando a equação polinomial proposta por Hujoel *et al.* (49):

$$Y = a_1x^1 + a_2x^2 + a_3x^3 + a_4x^4 + a_5x^5 + a_6x^6,$$

sendo que:

Y = área da superfície radicular recoberta por gengiva, para cada dente (em mm<sup>2</sup>);

x = profundidade de sondagem (em mm) e

a<sub>1</sub>, a<sub>2</sub>, a<sub>3</sub>, a<sub>4</sub>, a<sub>5</sub> e a<sub>6</sub> = constantes que representam os preditores lineares em função de cada dente, representados conforme a Tabela 01:

**Tabela 01: Preditores lineares utilizados no polinômio descrito por Hujoel *et al.* (49)**

	Maxila	Mandíbula
Incisivo central	12,3905; 0,1374; 0,6717; -0,14536; 0,01126; -0,0003083	21,4600; -6,6888; 2,4638; - 0,39094; 0,02743; -0,0007116
Incisivo lateral	18,7571; -1,6471; 0,5258; - 0,07900; 0,00589; -0,001855	16,4395; -1,0337; 0,4146; - 0,05711; 0,00257; -0,0000211
Canino	16,5369; 1,6010; -0,2494; 0,01087; 0,00021; -0,000182	24,6992; -3,5868; 0,6903; - 0,05799; 0,00189; -0,0000142
1º Pré-molar	21,8618; -2,3031; 0,5330; - 0,04075; 0,00062; 0,0000199	24,6866; -4,8531; 1,3992; - 0,18028; 0,01037; -0,0002229
2º Pré-molar	39,2681; -7,3113; 1,2340; - 0,12192; 0,00626; -0,0001260	13,1705; 5,0958; -1,0989; 0,10864; -0,00559; 0,0001179
1º Molar	16,8835; -0,5688; 1,5433; - 0,06519; -0,01454; 0,0009019	19,1229; -12,2566; 5,5750; - 0,78145; 0,04566; -0,0009711
2º Molar	25,4265; 4,6241; -3,0787; 0,95774; -0,10923; 0,0040876	46,6148; -43,1558; 16,7577; - 2,48858; 0,16174; -0,0038873

Exemplificando, se a perda média de inserção for de 5 mm em um incisivo central superior, a área de superfície radicular exposta será  $(12,3905 \times 5) + (0,1374 \times 5^2) + (0,6717 \times 5^3) + (-0,14536 \times 5^4) + (0,01126 \times 5^5) + (-0,0003083 \times 5^6) = 89 \text{ mm}^2$ . Pode-se notar que os números presentes em cada célula representam os coeficientes de  $a_1$  até  $a_6$  do polinômio descrito. O valor calculado por meio deste polinômio corresponde ao ALSA (*Attachment Loss Surface Area*) de cada dente, mas por meio dessa fórmula também é possível calcular o valor da área da superfície epitelial periodontal (PESA, *Periodontal Epithelial Surface Area*) e da localização da margem gengiva (RSA, *Recession Surface Area*). Nessa linha de raciocínio, a área de superfície periodontal total (PESA) será calculada a partir da subtração dos valores da área de inserção perdida (ALSA) e da superfície de recessão ou crescimento gengival (RSA).

A RSA terá um valor positivo em caso de recessão; igual a zero, caso a localização da gengiva marginal esteja coincidente com a junção cimento-esmalte e, valor negativo, caso de o nível gengival estar coronalmente à junção cimento-esmalte. Nesse último caso poderá ocorrer uma pequena subestimação da área gengival calculada devido ao maior diâmetro do coroa em relação à raiz.

A área epitelial inflamada (PISA) é, então, calculada multiplicando-se o valor do PESA (de cada dente) pelo produto entre o número de faces sangrantes (por dente) e o número seis (total de faces avaliadas por dente).

Para facilitar este cálculo, Nesse *et al.* (47) construíram uma planilha no *software* Microsoft® Excel. Esta planilha está disponível no sítio [http://www.parsprototo.info/docs/PISA\\_CAL.xls](http://www.parsprototo.info/docs/PISA_CAL.xls).

O cálculo da área epitelial inflamada, realizada por meio do *software*, é possível da seguinte forma:

1- Medição das profundidades de sondagem (PS) recessões e/ou aumentos gengivais (LGM) e número de faces com sangramentos à sondagem (BOP – *Bleeding on Probing*). São aferidas 6 faces por dente.

2- Soma das medidas PS e LGM para cálculo da CAL (*Clinical Attachment Level*). As recessões possuem valores positivos e os aumentos gengivais possuem valores negativos.

3- Após preenchidos os campos correspondentes à CAL para cada ponto, o *software* calcula o CAL do respectivo dente (média aritmética das 6 faces).

4- O *software* aplicará a equação polinomial proposta por Hujuel *et al.* (49) para calcular a ALSA de cada dente. Os valores aplicados no polinômio são obtidos por meio da média aritmética dos valores de seis medições obtidas em cada dente.

5- Preencher as mensurações das recessões com valores positivos e dos aumentos gengivais com valores positivos nos campos correspondentes à LGM.

6- Com os valores da LGM, o *software* aplicará a mesma fórmula proposta por Hujuel *et al.* (49) para o cálculo da RSA (Recession Surface Area).

7- O valor da RSA será subtraído do valor de ALSA de cada dente para se obter o valor da superfície da área epitelial periodontal (PESA).

8- A PESA de cada dente será então multiplicada pela proporção de sítios sangrantes em cada dente. Por exemplo, se em um dente há 3 sítios sangrantes de um total de 6 faces, a PESA do dente deve ser multiplicado por 3/6, que resultará no valor da área de superfície periodontal inflamada (PISA – Periodontal Inflamed Surface Area) de cada dente.

9- O valor total de área periodontal inflamada (PISA) de cada indivíduo será calculado somando-se os valores da PISA obtidos em cada dente (47).

### 3.3 DIABETES

A comunicação necessária para a coordenação das funções orgânicas entre os tecidos do corpo é realizada por dois sistemas: o sistema nervoso e o sistema endócrino. As glândulas endócrinas secretam sinais químicos para o fluido extracelular, denominados hormônios, que são distribuídos para todas as células do corpo através do sangue (50). O diabetes ocorre quando o pâncreas não consegue produzir e secretar insulina suficiente para a manutenção da homeostase de glicose (51). O pâncreas secreta hormônios a partir de células beta (fonte de síntese de insulina), células alfa (fonte de síntese de glucagon) e células delta (fonte de síntese de somatostatina), que desempenham um papel importante no metabolismo de hidratos de carbono e lípidos, bem como no controle das reservas de energia. O controle fisiológico das funções corporais e o resultado das ações complementares e antagonistas de vários hormônios nos tecidos-alvos (50).

Sob circunstâncias fisiológicas normais, a ingestão de glicose é acompanhada por um aumento da secreção de insulina e diminuição da produção de glucagon. Porém, a supressão da secreção de glucagon não é um fator essencial para manutenção da homeostase. O principal papel fisiológico do glucagon é evitar a hipoglicemia após a secreção de insulina. A deficiência de insulina é o principal distúrbio fisiopatológico no diabetes, enquanto o glucagon pode agravar as consequências da falta de insulina, não sendo suficiente nem necessário para o desenvolvimento de diabetes (52). O diabetes ocorre tanto pela falta de insulina como pela resistência à insulina nas células periféricas. Mudanças conformacionais na insulina e no seu receptor celular induzem ao diabetes (53). O "ajuste fino" da homeostase da glicose é determinado principalmente pela secreção das células beta, em vez de uma resposta combinada de células alfa e beta. A somatostatina é um potente inibidor da secreção de insulina e glucagon (52), que afeta o sistema digestivo, por meio da inibição da digestão e absorção de nutrientes (50). Regular as concentrações plasmáticas de glicose é necessário devido à sua toxicidade (54).

A insulina também atua sobre o fígado para definir o nível de produção de triglicerídeos a partir de ácidos graxos livres. Entre indivíduos insulino-resistentes com hipertrigliceridemia, os níveis lipídicos aumentam de forma progressiva, juntamente com a diminuição do colesterol HDL e a elevação da pressão arterial,

caracterizando um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (55). A dislipidemia, caracterizada pelo aumento do LDL, alta concentração de triglicerídeos e baixa concentração de HDL, pode ser agravada pelo diabetes não controlado e também pode estar associada a uma deficiente resposta imune, levando a alterações na composição de lipídeos de membrana celular e subsequente deficiência na função celular (56). O HDL é um regulador essencial da via reversa de transporte de colesterol: um processo que permite o estoque de excesso de colesterol nas células periféricas para serem excretadas pela bile, contribuindo para a redução do LDL, que é facilmente absorvido pelo macrófago. Isso diminui a inflamação vascular, promove o reparo endotelial e aumenta a sensibilidade à insulina (29).

Estima-se que 347 milhões de pessoas atualmente sofrem de diabetes no mundo e há uma previsão de que esse número atingirá 439 milhões de pessoas em 2030, quase 10% dos adultos. Em 2004, cerca de 3,4 milhões de pessoas morreram em decorrência do diabetes, sendo que 80% das mortes ocorreram em países pouco desenvolvidos (57).

Entretanto, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) já estima que, em 2012, mais de 371 milhões de pessoas no mundo apresentaram diabetes. Nesse ano, 4,8 milhões de pessoas morreram em decorrência do diabetes e mais de 471 bilhões de dólares foram gastos com o tratamento da doença. A América do Sul e Central devem ter cerca de 9% dos casos de diabetes (26 milhões), sendo que, desses, 45,5% ainda não foram diagnosticados. Sugere-se que o Brasil, com cerca de 13,4 milhões de pessoas (6% de sua população) com diabetes, é o quarto país no mundo em prevalência da doença, ficando atrás apenas da China (92,3 milhões), Índia (63 milhões) e EUA (24,1 milhões) (58). Isso significa que há uma epidemia de diabetes em todo o mundo. Esses cerca de 370 milhões de pessoas correspondem a 8,3% da população adulta do mundo hoje. Já a previsão esperada para 2030 corresponde a 9,9% da população adulta. Esses números aumentam com a 'ocidentalização' do estilo de vida, com o consumo de alimentos industrializados e com a diminuição de atividade física. Esse fenômeno afeta cada vez mais jovens, principalmente em idade para o trabalho. O peso econômico disso torna-se, portanto, bastante significativo no contexto mundial (59).

As complicações relacionadas ao diabetes são um importante fator de despesas de saúde das populações. Em 2007, um terço dos gastos com diabetes

nos EUA foram diretamente ligados às complicações decorrentes da doença. As complicações microvasculares mais prevalentes foram a doença renal crônica (que afetaram 27,8% das pessoas diagnosticadas com diabetes), problemas nos pés (22,9%) e lesões oculares (18,9%). A complicação macrovasculares mais comum foi a doença cardíaca coronariana (9,1%). Além disso, vinte e cinco por cento dos pacientes diabéticos relatam ter duas ou mais complicações diabéticas (60). Estima-se que os diabéticos gastem, em média, 2,3 vezes mais com saúde (61).

Segundo a Associação Americana de Diabetes, a classificação do diabetes inclui quatro situações clínicas: (i) o diabetes tipo 1, resultante da destruição de células beta, normalmente levando à absoluta deficiência de insulina; (ii) o diabetes tipo 2, resultante de um defeito progressivo na secreção de insulina devido à resistência periférica à insulina; (iii) outros tipos específicos de diabetes por causas diversas como, por exemplo, deficiência genética na função de células beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças exócrinas do pâncreas (tal como fibrose cística) ou por indução de drogas (tais como no tratamento de HIV/AIDS e após transplante de órgãos) e (iv) o diabetes gestacional, diagnosticada durante a gravidez (62).

Antes da década de 1970, os pesquisadores não faziam distinção entre o diabetes tipo 1 e tipo 2 e, de fato, houve pouco progresso no tratamento individualizado do diabetes, sendo tratado de uma maneira única (63). O diabetes tipo 2 é a forma mais comum e ocorre principalmente em adultos (64). Sabe-se que pode decorrer de uma falha na função das células beta-pancreáticas ou de uma resistência à insulina nos tecidos. Ainda hoje, busca-se uma definição clara para o diabetes tipo 2, pois não é uma doença que atinge de maneira uniforme a população, sem uma causa, mecanismos e tratamentos definidos. Também não possui uma característica marcante que a distingue, além de ter diferentes mecanismos fisiopatológicos e consequências na mesma população. Em termos práticos, o tratamento para o diabetes tipo 2 é baseado em *guidelines* que beneficiarão um grande número de pessoas, mas falham ao não reconhecer as grandes variações de riscos e necessidades individuais de cada paciente (63).

A resistência insulínica, comumente substituída pelo termo pré-diabetes, pode ser definida como o estado de concentração de glicose no sangue maior que o normal, mas menor que a estabelecida para o diagnóstico de diabetes (65). A resistência à insulina pelas células periféricas propicia maior secreção de insulina

pelo pâncreas, no intuito de ajustar sua produção. As pessoas obesas têm maior propensão à pré-diabetes (54). De acordo com a ADA, 70% dos pré-diabéticos evoluirão para o diabetes. Complicações vasculares, nefropáticas e neuropáticas também têm sido reportadas em pré-diabéticos. Sendo assim, a mudança no estilo de vida para conter a obesidade e o sedentarismo é a primeira linha de defesa para se evitar a progressão para o diabetes (65). A principal causa do diabetes tipo 1 é creditada às anormalidades nas células T. A resistência à insulina começa antes do início do diabetes tipo 2, momento em que a tolerância à glicose está prejudicada. Vários fatores estão associados ao desenvolvimento da resistência insulínica, incluindo a genética, as influências ambientais, a obesidade e outras condições associadas com a inflamação crônica ou infecção. Embora o papel exato da inflamação no desenvolvimento de doenças microvasculares diabéticas seja ainda desconhecido, é provável que a inflamação induzida pelo diabetes possa acelerar a aterosclerose, evidenciada pelo aumento dos níveis de marcadores inflamatórios, como a PCR (64).

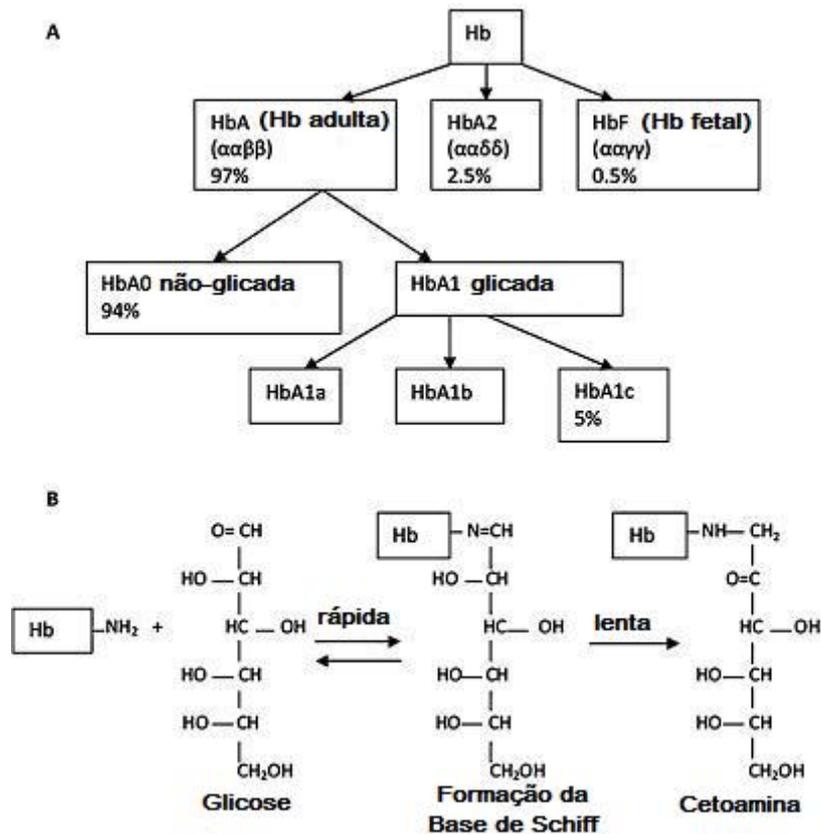
O teste de diabetes deve ser realizado em adultos de qualquer idade, IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> e com um ou mais fatores de risco, tais como sedentarismo, parentes de primeiro grau com diabetes, mulheres já diagnosticadas com diabetes gestacional ou com síndrome dos ovários policísticos, hipertensão, níveis de colesterol HDL < 35 mg/dL, nível de triglicérides > 250 mg/dL, A1C  $\geq$  5.7%, história de doenças cardiovasculares ou outras condições associadas à resistência insulínica, como obesidade grave. Na ausência de todos esses fatores listados, os teste de diabetes devem se iniciar aos 45 anos de idade. Além desses fatores de risco, certas medicações, como os glicocorticóides e antipsicóticos, são conhecidas por aumentar o risco de diabetes tipo 2 (62). Sugere-se que o simples cálculo do IMC pode ser útil para se prever a resistência insulínica, assim como a dosagem da gordura visceral (55).

O controle glicêmico é medido pelos níveis de A1C no sangue (7, 66, 67), que é um importante parâmetro para sinalizar a necessidade de ajuste dos regimes terapêuticos e de ajuste na educação do paciente. A ADA considera que há necessidade de ajuste da terapia quando a meta de A1C menor que 7% não for atingida ou quando houver uma diferença de 0,5% de A1C em exames consecutivos. Recomenda-se que o teste de A1C seja realizado pelo menos duas vezes ao ano em pacientes com controle glicêmico estável ou quatro vezes ao ano

em pacientes com alterações na terapia ou com níveis de A1C acima da meta. A dosagem de hemoglobina glicada (A1C) tornou-se o “padrão ouro” para o manejo de pacientes com diabetes e recentemente foi aceito por algumas organizações como parâmetro para o diagnóstico de diabetes (66) e rotineiramente é usada como principal CEP (*Composite Endpoint*) para ensaios clínicos (67).

A hemoglobina em indivíduos adultos saudáveis é composta de aproximadamente 97% de hemoglobina HbA, 2,5% de HbA2 e 0,5% de hemoglobina fetal (HbF). Em uma pessoa saudável, cerca de 94% da HbA é não-glicosilada, enquanto 6% é glicada. A hemoglobina glicada consiste na A1A e na A1B, em menor porcentagem (menor que 1% juntas), e o componente principal é a A1C (5%). A formação da A1C depende principalmente da interação entre a concentração de glicose sanguínea e o tempo de vida do eritrócito. Em 1975, observou-se que o processo de glicação levava à formação de uma base de Schiff (aldimina) e que a maioria da aldimina é convertida em um cetoamina estável, concluindo que se trata de uma reação não enzimática e, portanto, lenta. Aproximadamente 50% de um determinado valor de A1C é o resultado da exposição à glicose durante os últimos 30 dias, 40% é o resultado da exposição à glicose durante os dias 31–90 anteriores ao exame e 10% é formado pela exposição de glicose nos dias 91–120 anteriores ao exame (66).

Figura 4: Esquema representando os tipos de hemoglobina



A ligação da glicose ao terminal valina forma a base de Schiff (A1C lábil), que sofre um rearranjo resultando em uma cetamina estável, a A1C (adaptado de Lenters-Westra *et al.* 2013 (66)).

Segundo o posicionamento oficial do Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada da Sociedade Brasileira de Diabetes, as condições que podem alterar os valores de A1C são: hemoglobinopatias, anemias, estados hemorrágicos, carência de ferro, ácido fólico e de vitamina B-12, grandes quantidades de vitaminas C e E, hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia, uremia, alcoolismo crônico, uso crônico de opioides e ácido acetilsalicílico, hipertireoidismo e intoxicação por chumbo (68).

O exame de hemoglobina glicada reflete, portanto, os níveis séricos de glicose durante os 120 dias de vida do eritrócito. É um medidor robusto do controle glicêmico. Há evidências de que níveis elevados de A1C estão relacionados a complicações micro e macrovasculares no diabetes. Pacientes com altos níveis de A1C têm três vezes mais risco de desenvolverem periodontite (20).

### 3.4 DIABETES COMO FATOR DE RISCO PARA PERIODONTITE

Os fatores de risco para uma doença são as condições locais ou sistêmicas que aumentam a probabilidade de se desenvolver ou agravá-la. A identificação dos fatores de risco ajuda a refinar o prognóstico e as medidas preventivas das doenças. Alguns fatores de risco para doença periodontal são modificáveis, como o nível de higiene bucal, agentes infecciosos, tabagismo e controle do diabetes melito. Os fatores de risco que não podem ou não são controláveis incluem a predisposição genética, o envelhecimento, o nível socioeconômico e, talvez, o estresse psicossocial crônico. A maioria dos pacientes com periodontite é afetada por um ou mais fatores de risco sistêmicos e o início da doença pode envolver uma combinação de desses vários fatores. Os pacientes com periodontite devem ser candidatos à terapia de modificação de fatores de risco para tratamento e controle da doença (9).

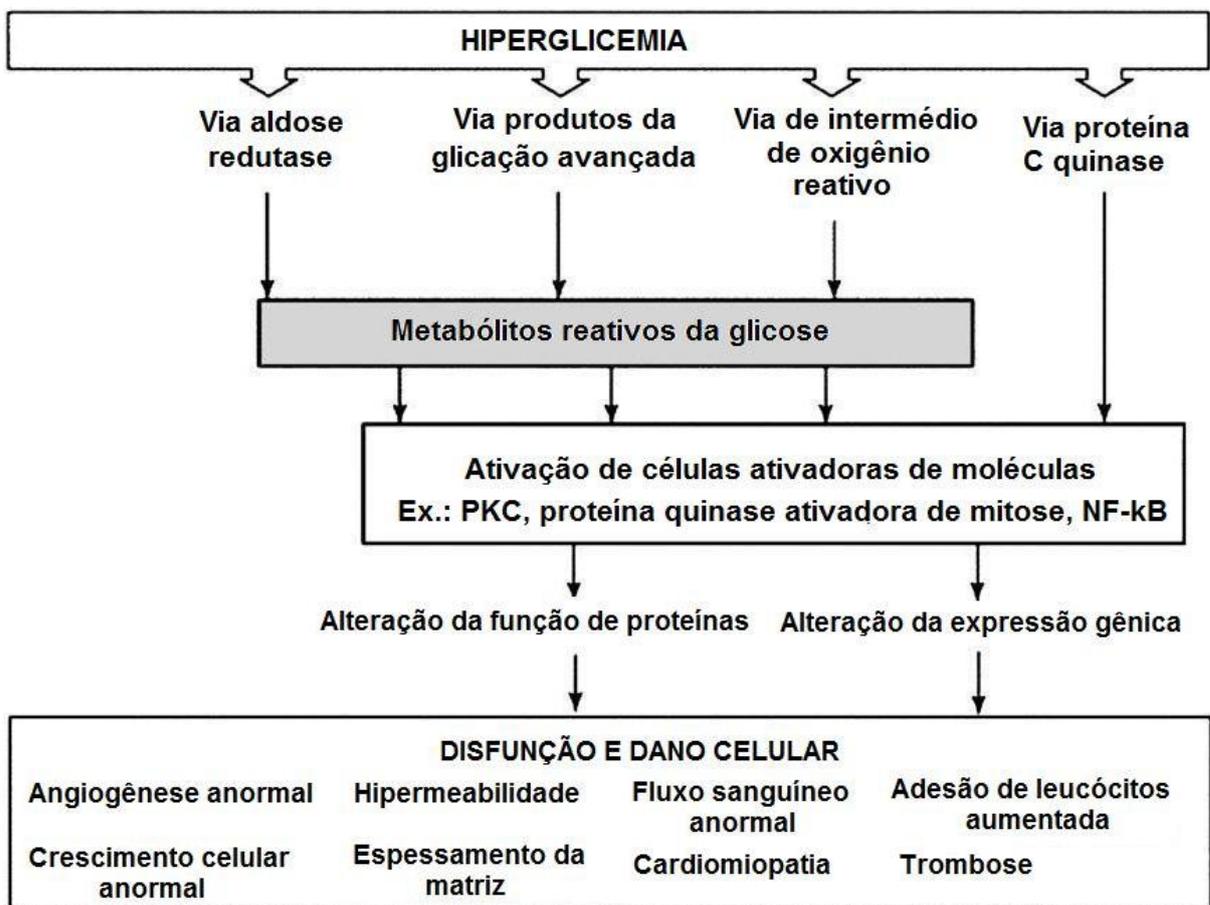
As complicações do diabético são geralmente separadas em micro e macrovasculares, pois diferem em alguns dos fatores de risco. Algumas das anomalias metabólicas, tais como dislipidemia, obesidade e resistência à insulina, podem estar presentes no diabetes e em outras doenças. Considerando que a hiperglicemia só está presente no diabetes, o desenvolvimento das complicações diabéticas do tipo macrovascular está associado com todos os fatores de risco mencionados anteriormente. No entanto, a hiperglicemia é essencial para o desenvolvimento de doenças microvasculares, mas não para complicações cardiovasculares (64).

Estudos clássicos como o “ensaio sobre o controle e complicações do diabetes” (DCCT - *Diabetes Control and Complications Trial*) e o “estudo prospectivo em diabetes no Reino Unido” (UKPDS - *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) demonstraram que o controle glicêmico adequado nos pacientes diabéticos tipo 1 e 2, respectivamente, pode ajudar a reduzir o risco de desenvolver complicações microvasculares e macrovasculares (20,66). Entretanto, ainda não há evidência de qual seria o limiar para que a redução nos níveis de A1C traga benefícios (20).

O diabetes está associado a uma ampla gama de complicações e a um número de prováveis mecanismos subjacentes responsáveis por essas. Esses

efeitos tóxicos diretos da elevação da glicose no sangue podem ser uma importante via para o entendimento de suas consequências (69). A hiperglicemia age de forma deletéria por meio de uma série de percursos, como a via da aldose-redutase, a via PKC, a via de intermédio do oxigênio reativo e os produtos finais da glicação avançada (AGEs) (Figura 5) (64).

Figura 5: Principais vias iniciadas pela hiperglicemia que contribuem para complicações diabéticas (adaptado de King 2008 (64)).



Uma das consequências dos níveis elevados de glicose é o aumento da produção de sorbitol e frutose pela enzima aldose redutase. Na homeostase, em condições normais de glicemia, essa enzima, que tem baixa afinidade pela glicose, usualmente processa pouco substrato. A hiperglicemia aumenta a produção de sorbitol e esse processo vem sendo associado ao desenvolvimento de retinopatia, neuropatia e nefropatia. Outro efeito dos níveis elevados de glicose no sangue é a

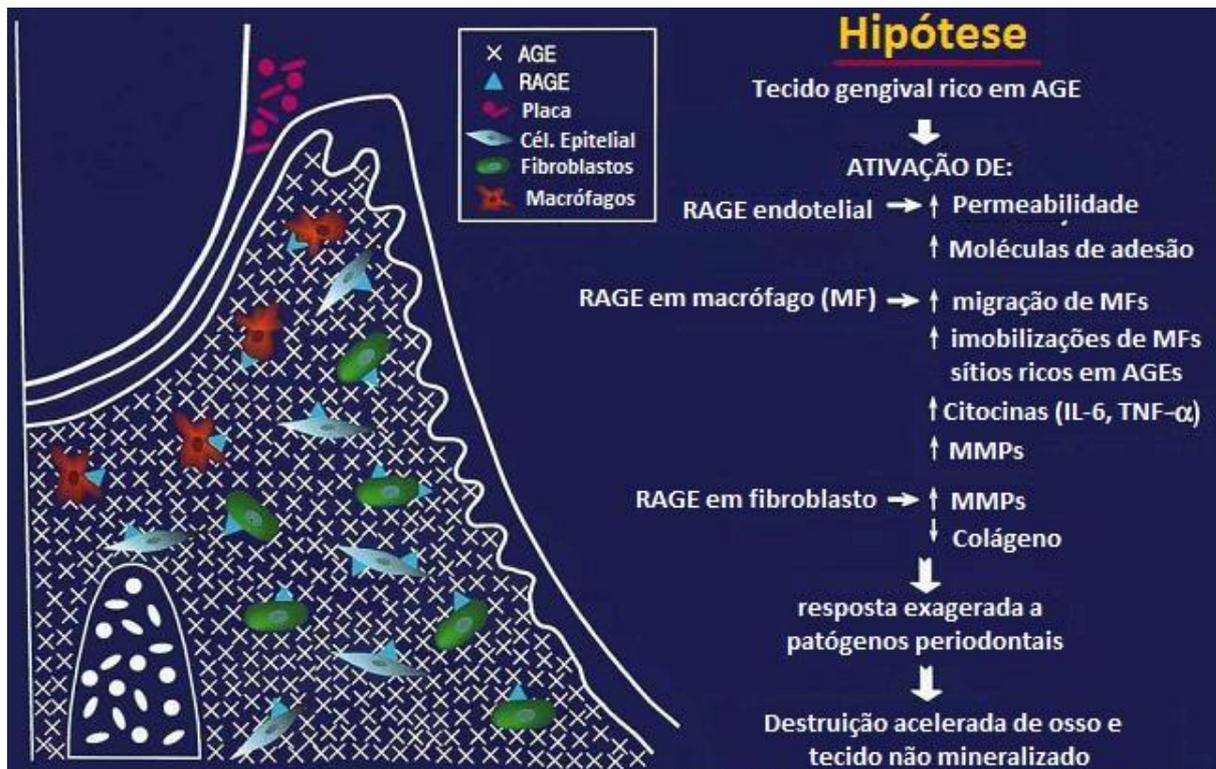
produção de diacilglicerol, ativada pela via PKC. Há uma hipótese de que a ativação dessa via esteja ligada ao desenvolvimento da retinopatia e nefropatia diabéticas (69).

Em relação à via de intermédio de oxigênio reativo, sabe-se que os radicais livres são altamente reativos, podendo causar danos, via oxidação, em proteínas, lipídeos, carboidratos e ácidos nucleicos. Isso contribui para um grande número de processos patogênicos em uma variedade de desordens inflamatórias. As espécies reativas de oxigênio (ROS - *reactive oxygen species*) incluem os superóxidos, hidroxilas, óxido nítrico, peróxido de hidrogênio e ácido hipocloroso (29). O estresse oxidativo é definido como uma condição de intensa atividade dos radicais livres, quando comparada à ação reversa dos antioxidantes (29,30). Isso acarreta dano tecidual devido à oxidação de proteínas e de material genético, disfunção mitocondrial e morte celular. A produção excessiva de ROS tem sido demonstrada em pacientes com periodontite como resultado de um processo inflamatório local. Processos inflamatórios sistêmicos, como o que ocorre no diabetes tipo 2, também têm demonstrado relação com o aumento do estresse oxidativo (29). Ainda não está claro se o estresse oxidativo é resultado ou um fator contribuidor do diabetes, apesar de as evidências sugerirem seu efeito deletério na resistência insulínica, especialmente em indivíduos obesos (30).

Os produtos finais da glicação avançada (AGEs) são uma classe heterogênea de estruturas irreversíveis, identificadas em 1912 por Louis Mallard, que relatou uma reação redutora de açúcares com aminoácidos. Caracterizam-se por sua propensão em formar ligações cruzadas e interagirem com receptores celulares. Uma vez formados, podem se ligar aos receptores (RAGEs) e alterarem o fenótipo da célula. Durante os estados metabólicos normais, formam-se intermediários reversíveis dos AGE's, chamados produtos de Amadori. Com o tempo ou com o metabolismo anormal da glicose, esses produtos tornam-se irreversíveis. O RAGE é um receptor multi-ligante dos AGE's que propaga a disfunção celular em várias doenças inflamatórias, tumores e no diabetes (11). Os RAGEs pertencem à superfamília das imunoglobulinas da superfície celular (69). São expressos em níveis baixos nos tecidos normais, mas se tornam aumentados em locais onde há acúmulo dos seus ligantes AGEs. A vinculação de AGEs em receptores de monócitos induzem a produção de IL-1, TNF-alfa e fatores de crescimento. Em macrófagos, contribui para a produção de citocinas, podendo levar a danos vasculares e, em neutrófilos,

causam anormalidades na quimiotaxia. A glicação não-enzimática de proteínas e lipídios poderia explicar muitas das sequelas do diabetes (11).

Figura 6: Influência dos AGEs e RAGE do periodonto no diabético (adaptado de Lalla *et al.* 2000 (89)).



Especula-se que o acúmulo de AGEs na gengiva do diabético levaria a uma disfunção vascular, aumentando a permeabilidade e a perda da integridade tecidual. Esses tecidos agiriam como locais de atração, imobilização e ativação de fagócitos mononucleares, mediados por citocinas pró-inflamatórias. O influxo e a ativação de células inflamatórias na gengiva ocorreriam com o aumento da expressão de moléculas de adesão vascular. Os fibroblastos ativados pelos AGEs diminuiriam sua capacidade responsiva, com redução da capacidade de síntese de colágeno. As respostas inflamatórias exageradas ocorrem de uma forma RAGE-dependente e, quando somadas a processos reparativos deficientes, aumenta-se a destruição periodontal. A ligação cruzada de proteínas de longa duração, como o colágeno, por exemplo, pode levar à anormalidade da integridade tecidual e ao aprisionamento de macromoléculas, tais como as lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Também pode ocorrer a modificação de fatores de crescimento que suprimem a atividade

mitogênica. O AGE mais bem conhecido é a hemoglobina glicada, cujas mensurações são utilizadas como parâmetro de controle glicêmico (69). Em comparação com os outros tipos celulares, a meia-vida da hemoglobina glicada é relativamente curta (11). Os AGEs também são formados em outras situações, como no envelhecimento e na falência renal. Tem-se sugerido que os metabólitos do polioliol, por si só, podem levar à formação de AGEs, evidenciando que há muitos caminhos que convergem para sua formação, proporcionando assim um mecanismo para a formação direta em meio inflamatório, mesmo em normoglicemia (69).

A transcrição de citocinas, fatores de crescimento, moléculas de adesão e proteínas de fase aguda desempenham um papel importante na regulação da inflamação. Na presença de lipopolissacarídeos e de AGEs, há uma modulação da expressão de genes transcricionais que leva à destruição periodontal grave em diabéticos (11).

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a suscetibilidade de indivíduos com diabetes melito à periodontite: 1) microangiopatia; 2) alterações no fluido gengival; 3) alterações no metabolismo do colágeno; 4) resposta do hospedeiro alterada; 5) alteração da microbiota subgengival; e 6) padrões hereditários (69).

Tem sido amplamente aceito na literatura odontológica que o diabetes é um fator de risco para a periodontite. A plausibilidade biológica está apoiada em quatro estudos prospectivos avaliando essa associação. Três destes foram realizados em uma mesma população dos índios Pima e um outro foi realizado no Brasil (56).

Um dos estudos longitudinais mais importantes que revela a relação entre diabetes e periodontite foi conduzido pelo Dr. Robert J. Genco, da Universidade de New York, em uma comunidade de índios Pima do Gila River no Arizona. Trata-se de uma população em que diabetes tipo I é praticamente inexistente, podendo-se considerar que essa seja a população com a maior prevalência de diabetes tipo II do mundo. O estudo consistiu em uma amostra de 2180 indivíduos, acompanhados entre os anos 1983 e 1988, sendo que 746 indivíduos eram livres de periodontite no início do trabalho. O resultado do estudo demonstrou que, aproximadamente, 8% dos indivíduos não diabéticos e 45-48% dos indivíduos diabéticos desenvolveram periodontite. Cinquenta pacientes livres de periodontite apresentavam diabetes tipo 2. A idade estava fortemente relacionada à ocorrência de periodontite, mas a presença de diabetes foi um fator mais preditivo. Após ajustes no fator sexo e idade,

os indivíduos diabéticos tinham 2,9 mais chances de apresentarem periodontite, reafirmando que o diabetes confere um risco adicional à periodontite. Ainda de acordo com esse estudo, os diabéticos tinham 15% mais chances de edentulismo total e os diabéticos com retinopatia tinham cinco vezes mais risco de desenvolver periodontite, não tendo sido encontrada relação entre periodontite e função renal. Embora tenha havido alguma evidência de que haveria um sorotipo diferente de *Porphyromonas gingivalis* no grupo diabético, os organismos cultiváveis foram espécies consideradas comuns em todo indivíduo com periodontite. Desse modo, os sinais e sintomas das doenças periodontais ficaram conhecidos como a “sexta complicação” do diabetes (70,71).

Outro estudo com 362 índios Pima livres de diabetes com idade de 15 a 57 anos, realizado no período de 1982 a 1989, e com seguimento a cada dois anos, revelou que 338 índios não desenvolveram diabetes. Os outros 24 indivíduos foram incluídos na amostra porque desenvolveram diabetes não insulino-dependente. Por meio de avaliação desse último grupo, conclui-se que, além de estar associado ao aumento da incidência de perda óssea, o diabetes também aumentou o risco de perda óssea alveolar (*odds ratio* = 4.23; 95% C.I. 1.80-9.92). Os resultados do estudo suportam a hipótese de que o diabetes é um fator de risco significativo para a progressão de perda óssea alveolar dentro de aproximadamente dois anos de seguimento e que esse fenômeno pode não ser constante ao longo do tempo. Pôde-se concluir que há um risco aumentado para a incidência e progressão da periodontite entre os pacientes diabéticos (69).

A mesma comunidade indígena do estudo anteriormente citado foi avaliada quanto ao risco e à gravidade da perda óssea alveolar em indivíduos com diabetes tipo 2 mal controlada em comparação com aqueles sem diabetes tipo 2 ou com melhor controle. O grupo com controle glicêmico ruim tinha níveis de hemoglobina glicada maior que 9%. Dos 359 indivíduos com menos de 25% de perda óssea radiográfica incluídos no estudo, 338 eram não diabéticos, quatorze tinham diabetes bem controlada e sete eram mal controlados. Os indivíduos com controle glicêmico pobre tiveram significativamente maior risco para progressão de perda óssea alveolar. Os autores sugeriram que pode haver um gradiente de risco para a perda do osso alveolar, bem como para a gravidade da doença. Tal gradiente se expressa de forma que o diabetes mal controlado constitui um maior risco, quando comparado

ao diabetes melhor controlado. Este, por sua vez, tem um risco maior que o não diabético (72).

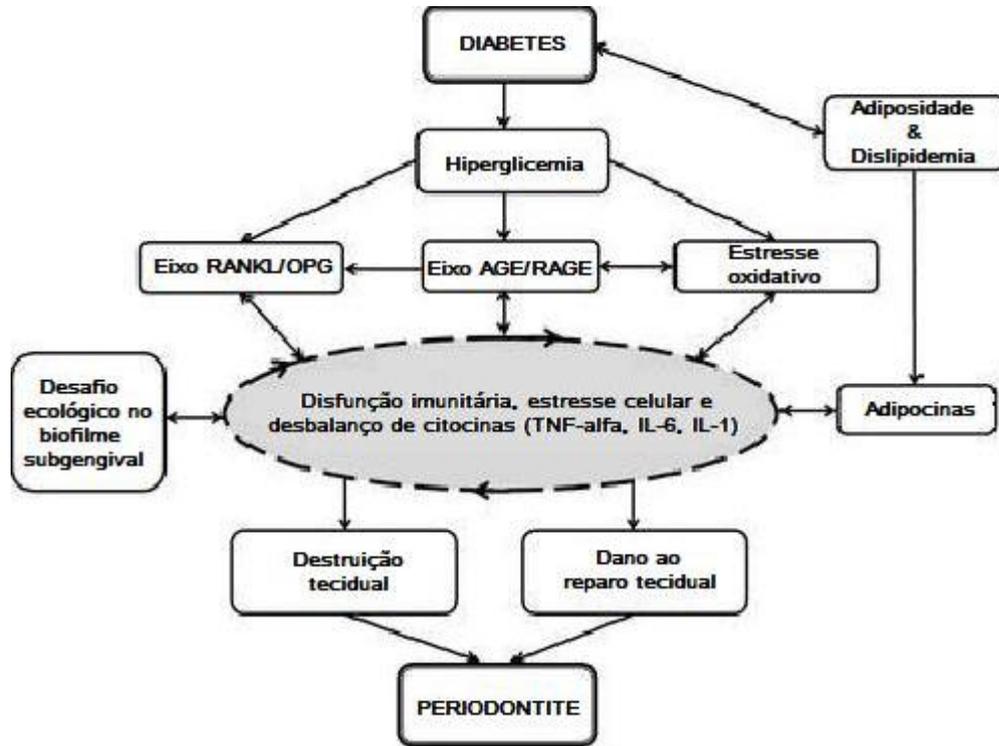
O estudo que comparou a progressão da doença periodontal em 30 pacientes diabéticos tipo 2 e 30 pacientes não-diabéticos, com idades de 30 a 77 anos, não encontrou diferença estatisticamente significativa quanto à profundidade de bolsa nos dois grupos. Ao final do estudo, o grupo diabético foi dividido em três subgrupos, de acordo com o estado metabólico: pacientes controlados, moderadamente controlados e mal controlados. Quando os pacientes diabéticos foram divididos em subgrupos, observaram-se diferenças significativas entre aqueles do grupo mal controlados e os do grupo controle, quanto à profundidade de sondagem e perda de inserção (73).

A maioria dos estudos com mediadores inflamatórios na periodontite são estudos clínicos de pequena escala usando fluido crevicular, saliva ou amostras de tecidos gengivais. A maior parte desses inclui somente periodontite crônica, e apenas um número limitado compreende gengivite e periodontite agressiva. Os resultados mais consistentes associam os níveis de IL-1 $\beta$  e IL-6 em indivíduos diabéticos com a periodontite crônica. É possível assumir que alterações locais e sistêmicas desses mediadores tenham um papel importante na periodontite, porém, as evidências de diferenças quantitativas e qualitativas ainda são inconsistentes. Estudos com mediadores da reabsorção óssea, como RANKL/OPG, sugerem a alteração da homeostase óssea como um caminho importante na patogênese da periodontite em indivíduos diabéticos. O estresse oxidativo, presente em inflamações crônicas, está elevado tanto no diabetes quanto na periodontite, possivelmente correlacionado a uma maior produção de PCR (21).

A periodontite é uma doença inflamatória que se caracteriza pelo aumento do estresse oxidativo. A inflamação e o estresse oxidativo são fatores importantes na patogênese do diabetes. Neutrófilos estimulados produzem uma grande quantidade de superperóxidos ( $O_2^-$ ) e de peróxido de hidrogênio, que são o arsenal antimicrobiano dessas células. A hiperglicemia promove a síntese de diglicerídeos, que provoca um aumento da ligação de PCR à membrana dos neutrófilos, levando ao aumento da atividade dessas células. Dependendo do estado glicêmico, os neutrófilos dos pacientes diabéticos apresentam uma maior atividade de PCR solúvel ou ligada à membrana celular, sendo possível que a hiperglicemia promova o surgimento de uma nova forma de neutrófilo (74).

De forma resumida, pode-se explicar os mecanismos que fazem com que o estado hiperglicêmico que caracteriza o diabetes tenha vários efeitos deletérios sobre o periodonto. O mau controle glicêmico leva à formação de AGEs e à maior expressão de seu receptor RAGE. Essa interação leva a uma disfunção de células imunitárias, altera o fenótipo e a função de outras células do periodonto e contribui para o desequilíbrio de citocinas, com o aumento da geração de citocinas pró-inflamatórias. Também, por meio do eixo AGE/RAGE, a hiperglicemia contribui para aumentar os níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) e provocar um estado de estresse oxidativo, promovendo mudanças quantitativas e qualitativas nos perfis de citocinas. Finalmente, a hiperglicemia também modula a razão RANKL/OPG, mais uma vez, direta e indiretamente por meio do eixo AGE/RAGE. Tudo isso, complementado pelos efeitos de mudanças ecológicas do biofilme subgengival e das adipocinas circulantes, geradas devido à obesidade e à dislipidemia associadas ao diabetes, conduziriam a um ciclo vicioso de disfunção celular e inflamação. O resultado final é uma perda de equilíbrio entre a destruição periodontal e seu reparo, conduzindo a um estado grave de periodontite. É importante notar que algumas das associações entre os diferentes elementos na Figura 7 são bidirecionais, por exemplo, o estado pró-inflamatório alimenta ainda mais a produção de AGEs, ROS e adipocitocinas, aumenta a razão RANKL/OPG e auxilia as bactérias patogênicas subgengivais a prosperarem. Os processos descritos podem ser modificados por vários outros fatores, tais como a genética, a idade, o tabagismo e o estresse. Todos esses fatores podem contribuir de forma significativa para as variações inter-individuais na experiência da periodontite relacionada a diabetes (21).

Figura 7 - Rede de possíveis mecanismos envolvidos na patogênese da periodontite no diabetes (adaptado de Taylor *et al.* 2013 (21)).



### 3.5 PERIODONTITE COMO FATOR DE RISCO PARA O DIABETES

Não se sabe se a inflamação ocorreria como resultado da resistência insulínica ou se seria a causa primária do diabetes. Uma consequência do crescimento anormal de gordura, por exemplo, é a inflamação (15). O início do diabetes é precedido por uma inflamação, que leva à disfunção e à apoptose das células beta-pancreáticas, bem como o desenvolvimento de uma resistência insulínica. É lógico se pensar que comorbidades que contribuem para uma inflamação sistêmica poderiam aumentar o risco de desenvolvimento de diabetes (7).

Duas vias são comumente propostas como mecanismos biológicos pelos quais as bolsas periodontais influenciam as condições sistêmicas. Na primeira, a bactéria e seus produtos atravessam a bolsa periodontal e atingem a circulação sanguínea causando complicações sistêmicas. Na segunda, as células presentes no

tecido conjuntivo adjacente à bolsa periodontal secretam mediadores inflamatórios que ocasionarão as doenças sistêmicas. Então, é lógico se pensar que, se as bolsas periodontais são relatadas como a causa de doenças sistêmicas, é provável que haja uma relação de dose-resposta entre a área de superfície da bolsa e o risco de doenças sistêmicas. Além disso, uma estimativa da área da superfície da bolsa deve permitir uma comparação com outras doenças sistêmicas que envolvam ulceração de epitélio, como as doenças inflamatórias do intestino (49).

Um dos desafios mais importantes para a homeostase é a infecção. Durante uma infecção, os organismos devem redirecionar os seus recursos, tais como reprodução, crescimento e metabolismo, para uma variedade de respostas fisiológicas e comportamentais para promover a sobrevivência. O sistema neuroendócrino desempenha um papel fundamental na resposta do organismo em termos de luta contra a infecção, podendo suspender algumas de suas atividades (75).

A infecção é um fator de estresse metabólico e resulta em aumento da demanda por insulina, glicose e lipídios. Em seguida, há um aumento sistêmico de citocinas pirogênicas, tais como interleucina IL-1b, TNF-alfa e IL-6, que bloqueiam a atividade das lipases, com consequente diminuição do transporte de lipídios da circulação para dentro das células. Isso provoca a hiperlipidemia, refletida clinicamente como um aumento do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade. O TNF-alfa e a IL-1b promovem a glicogenólise, mas a absorção dessa glicose pelas células periféricas fica prejudicada, presumivelmente, devido a um defeito na expressão do receptor de glicose nas células, levando à hiperglicemia. Desse modo, essas citocinas também induzem à resistência insulínica, aumentando ainda mais a demanda fisiológica para a secreção de insulina. A inflamação, em um nível sistêmico, também resulta em elevação crônica de mediadores inflamatórios e reagentes de fase aguda, como a PCR e o fibrinogênio, e em diminuição da albumina – todas características típicas da reação de fase aguda que podem ser observadas tanto no diabetes como nas doenças coronarianas e na periodontite. Se a infecção é efêmera, os efeitos são considerados reversíveis. No entanto, não se sabe quais alterações metabólicas ocorrem quando este processo não é agudo (11).

Nenhum mecanismo genético ou comportamental explica totalmente por que algumas pessoas desenvolvem o diabetes e outras não. Além dos vários fatores genéticos envolvidos, cientistas têm atribuído influências epigenéticas e ambientais

no diabetes, sendo importante pesquisar causas reais com o intuito de se prevenir a doença (15).

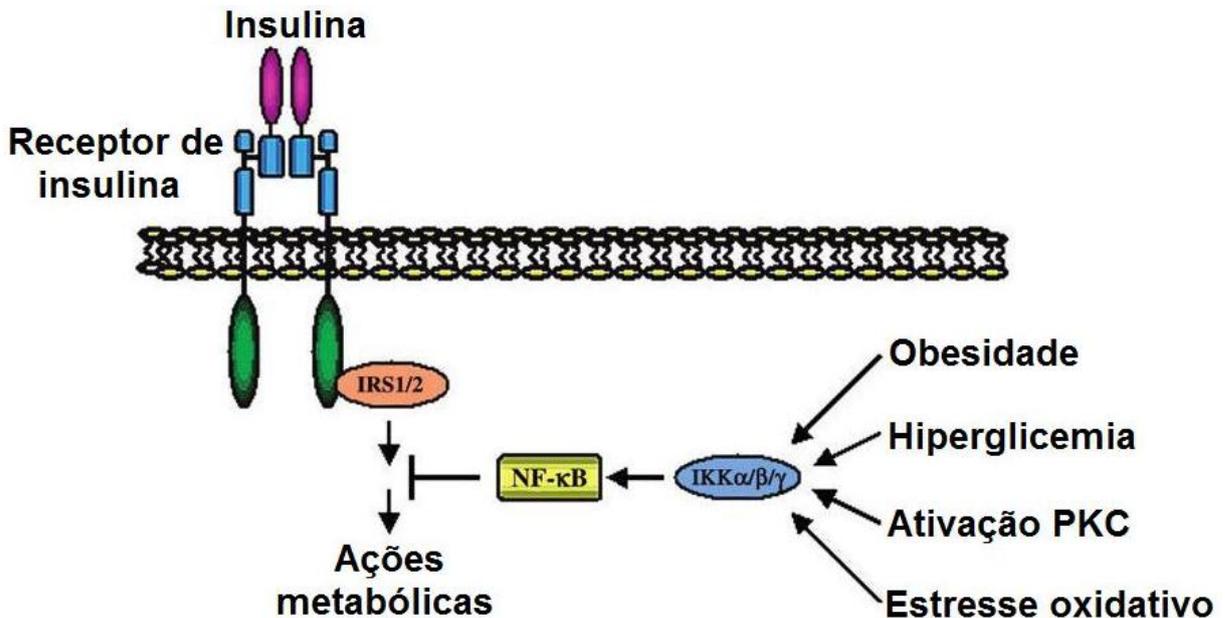
Há evidências crescentes de que a inflamação sistêmica resultante de infecção bucal, elevaria os níveis de PCR e de biomarcadores do estresse oxidativo. Sendo assim, é biologicamente plausível que uma inflamação crônica persistente poderia impactar no controle do diabetes, evidenciada por níveis elevados de hemoglobina glicada e das complicações (34).

Embora haja alguma controvérsia sobre o papel exato dos processos inflamatórios no diabetes tipo 1, é provável que a inflamação desempenhe um papel maior na progressão a longo prazo do diabetes tipo 1 do que no seu aparecimento, principalmente em relação às complicações (64). Diferentemente do diabetes tipo 2, a patogênese do diabetes tipo 1 seria minimamente afetada pelo tratamento periodontal (16).

Foi proposto um mecanismo ligando a expressão do TNF- $\alpha$  e outros mediadores inflamatórios para o desenvolvimento da resistência à insulina na obesidade e diabetes tipo 2. Neste modelo, as citocinas inflamatórias, os lipopolissacarídeos bacterianos, os ácidos graxos livres, a obesidade, a hiperglicemia, os atiradores da proteína quinase PKC e os oxidantes estimulam o I-kappa-B quinase-b (IKKb) e, possivelmente, a IKKa para induzirem a ativação do fator nuclear-kappa B (NF-kB) (Figura 8). Após a ativação do NF-kB, ocorre a subsequente transcrição de genes que promovem o desenvolvimento da resistência à insulina. Indução desses genes-alvo pelo NF-kB também conduz para o aumento da expressão de mediadores inflamatórios (64).

A descoberta de que IL-1 pode alterar a função da célula beta-pancreática levou a um maior interesse na patogênese dessa citocina no desenvolvimento do diabetes. Em concentração elevada de glicose ( $> 7$  mM), a IL-1 induz a um aumento da secreção de insulina glicose-dependente. Porém, em concentração baixa de glicose ( $< 2,75$  mM), a IL-1 não tem efeito significativo na secreção de insulina. Esses dados sugerem que a ação da IL-1 no pâncreas seria dependente de glicose (54).

Figura 8 - Ativadores da via IKK/NF-κB inibem a sinalização da insulina



IKK = IκB quinase; IRS = substrato do receptor de insulina (Adaptado de King 2008 (64)).

Se houver o entendimento de que o tratamento periodontal altera o curso do diabetes, este deverá ser somado ao tratamento farmacológico atualmente utilizado para o controle da doença. A metformina, por exemplo, é uma das drogas de primeira escolha para o tratamento, mas cerca de 50% dos pacientes diabéticos tipo 2 não têm benefícios utilizando a monoterapia com metformina. Assim, a terapia periodontal no tratamento do diabetes poderia ser implementada para se evitar a adição de outras drogas no tratamento do diabetes (20). O resultado clínico de terapias atuais e futuras devem combinar a eficácia, como a redução dos níveis de A1C ou LDL, e a segurança, como menor incidência de hipoglicemia ou peso ganho (67). Desse modo, muitos estudos têm sido publicados com o objetivo de aumentar a evidência da relação entre tratamento periodontal e controle glicêmico.

Uma revisão sistemática com metanálise utilizou 94 ensaios clínicos randomizados sobre estratégias de melhora na qualidade no tratamento de pessoas diabéticas, tendo como desfecho não apenas a hemoglobina glicada, mas também fatores de risco vascular, monitoramento de complicações microvasculares e cessação de tabagismo. Além do controle glicêmico, os desfechos cardiovasculares e o tabagismo se mostraram capazes de prevenir complicações macro e microvasculares do diabetes. Embora os resultados tenham sido pequenos, os

efeitos podem ser grandes em nível populacional. Os autores sugeriram que uma das formas de se melhorar a qualidade no tratamento do diabetes seria o tratamento multiprofissional, com foco no controle da pressão arterial, dislipidemia e tabagismo (76).

O estudo publicado por Janket *et al.* em 2005 foi a primeira metanálise publicada que avaliou o efeito da terapia periodontal sobre o controle metabólico (17). Os dez estudos intervencionais incluídos no estudo resultaram em uma redução não significativa de 0,38% de A1C após a terapia periodontal (77). Posteriormente, foi publicada uma metanálise que incluiu três anos a mais de estudo quando comparada à metanálise de 2005. Os quinze estudos inicialmente incluídos resultaram em uma redução estatisticamente significativa de 0,79% dos níveis de A1C após a terapia periodontal. Os autores ainda sugeriram que se fizesse uma correlação entre o grau de melhora no estado periodontal com uma possível melhora no controle glicêmico nos estudos futuros (78). Os estudos de Teeuw *et al.* mostraram que pacientes diabéticos tinham uma redução significativa de 0,4% dos níveis de A1C, quando comparados ao grupo controle após a terapia periodontal (16, 79). Darré *et al.* (78) e Teeuw *et al.* (79) defendem que qualquer melhora nos níveis glicêmicos, mesmo que não seja estatisticamente significativa, reduziria linearmente os riscos de complicações ligadas ao diabetes. Os autores demonstraram que os pacientes com doença periodontal grave generalizada tiveram uma melhora na glicemia mais evidente quando comparados aos pacientes com doença periodontal localizada. Esse fato nos motivou a correlacionar a área de superfície inflamada do periodonto com o controle glicêmico.

Uma recente metanálise que comparou os efeitos da terapia periodontal nos desfechos do diabetes concluiu que a terapia periodontal, em amostras de tamanho moderado, reduzia os níveis de A1C de forma estatisticamente significativa (-0,36% de A1C, com intervalo de confiança entre -0,54 e -0,19). Ainda não se definiu se o controle da gengivite ou da periodontite leve possui impacto no controle metabólico. Da mesma forma, ainda não foi determinado o papel da higiene bucal diária da terapia periodontal de suporte nos desfechos do diabetes (20).

Uma revisão sistemática atualmente constando na lista de metanálises com qualidade avaliada pela Colaboração Cochrane selecionou 49 trabalhos que abordavam os temas doença periodontal, PCR e terapia periodontal. Após a exclusão de 39 trabalhos, dez compuseram a metanálise, sendo que sete eram

estudos de coorte e três, ensaios randomizados controlados. Apesar de os ensaios clínicos terem apresentado uma pequena tendência de redução dos níveis de PCR após a terapia periodontal, nenhum trabalho mostrou diferença estatisticamente significativa (8).

Um estudo de intervenção incluindo 32 indivíduos diabéticos avaliou os níveis de A1C e PCR seis meses após a terapia periodontal. Concluiu-se que os níveis de A1C reduziram significativamente no grupo que teve reduções significativas dos níveis de PCR, sugerindo que o tratamento periodontal com antibiótico tópico melhora o controle glicêmico, por meio de redução da PCR após o tratamento periodontal (80). Por outro lado, um ensaio clínico randomizado com 60 pacientes diabéticos com periodontite moderada ou severa avaliou o efeito da terapia periodontal não-cirúrgica sobre os níveis séricos de PCR ultra-sensível e outros marcadores inflamatórios em pacientes diabéticos tipo 2. O grupo controle recebeu limpeza dentária subgengival no início da pesquisa e raspagem + aplainamento radicular após seis meses. Os resultados demonstraram que, apesar de haver uma tendência à redução dos níveis de PCR no grupo que recebeu tratamento periodontal, isso não resultou em uma redução estatisticamente significativa. Também ficou demonstrado um possível efeito positivo das medidas de higiene supragengival sobre o estresse oxidativo (30).

Um ensaio clínico randomizado envolvendo uma amostra de 50 pacientes diabéticos tipo 2 e doença periodontal avançada e que requeriam extrações de boca toda foram divididos em grupos tratamento (extrações imediatas) e controle (extrações tardias após completado o estudo). Excluíram-se os pacientes que necessitavam de profilaxia antibiótica, com doenças cardiovasculares, artrite reumatoide e neoplasias. Os critérios de inclusão ajudaram a limitar os possíveis fatores confundidores. Todos os pacientes mantiveram os mesmos hábitos dietéticos, medicações e status de tabagismo durante a pesquisa. Foram aferidas a hemoglobina glicada e a glicemia em jejum no início da pesquisa e nos seguimentos de três e seis meses. No início da pesquisa, a média dos níveis de A1C no grupo tratamento foi de 8,6% e, no grupo controle, de 7,7%. No grupo tratamento, os níveis de A1C evoluíram de 8,6% para 7,4% após três meses (estatisticamente significativa) e continuaram decaindo até atingir 7,3% após seis meses (estatisticamente não significativa). No grupo controle, a A1c decaiu de 7,7% para 7,5% (estatisticamente não significativa) após três meses e permaneceu a mesma

após seis meses. Assim, as extrações de boca inteira melhoraram o controle glicêmico dos pacientes diabéticos. Porém, ensaios clínicos multicêntricos de larga escala são necessários para confirmar essa evidência. Esse foi o primeiro estudo que investigou o efeito da eliminação definitiva e irreversível de focos infecciosos bucais sobre a hemoglobina glicada em diabéticos tipo 2. O estudo concluiu que a extração de todos os dentes da boca resultou em uma melhora nos níveis de hemoglobina glicada em pacientes diabéticos (16).

O *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) é um estudo contínuo, realizado nos EUA, que se iniciou em 1999. Consiste em seis ciclos de exames, com duração de dois anos cada um. A pesquisa examina uma amostra representativa de 5.000 pessoas a cada ano e coleta uma variedade de dados relacionados à saúde por meio de um questionário, exames físico e de laboratório. O NHANES dos anos de 1999-2004 envolveu 3.616 participantes. Todos os pacientes fizeram exames periodontais e coleta de sangue em jejum, com objetivo de se avaliar se a inflamação sistêmica mediaria ou modificaria a associação entre a doença periodontal e a resistência insulínica. As variáveis estudadas foram idade, etnia, gênero, educação, dados socioeconômicos, nível de atividade física, duração e intensidade do tabagismo, consumo de álcool e consumo calórico, peso, altura, pressão arterial, triglicérides, colesterol total e HDL, PCR e leucócitos. A profundidade de sondagem estava associada com o elevado risco de resistência insulínica de forma dose-dependente. O estudo concluiu que a infecção periodontal estava associada à resistência insulínica em uma amostra dos EUA representativa para adultos não-diabéticos (18). Outro estudo com amostra obtida do NHANES avaliou associações entre a doença periodontal e os fatores de riscos estabelecidos para níveis aumentados de PCR. Compararam-se 12.949 exames periodontais com 1.817 exames de indivíduos edêntulos, o estudo demonstrou que os indivíduos dentados com doença periodontal grave tiveram o dobro de prevalência de PCR elevada, quando comparados com os periodontalmente saudáveis. Entretanto, os níveis de PCR foram similarmente elevados em indivíduos edêntulos, pois a maioria dos indivíduos edêntulos tinha pelo menos um fator de risco estabelecido para a PCR elevada. Uma possível explicação seria que o edentulismo serviria como um marcador para um traço que persiste em indivíduos que, em anos passados, experimentaram doença periodontal grave e, como consequência, perderam rapidamente seus dentes (37).

## 4. MÉTODO

### 4.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo analítico, do tipo coorte, prospectivo, de intervenção, com alocação dos sujeitos em um grupo único auto-pareado (antes/depois do tratamento periodontal), selecionados consecutivamente arrolando-se todos os indivíduos acessíveis durante a realização da pesquisa e que atendiam aos critérios de inclusão.

O experimento foi realizado de modo a gerar dados que possibilitassem a confirmação, ou não, da hipótese nula:  $H_0 =$  “Não há correlação entre a área (em  $\text{mm}^2$ ) de inflamação gengival e níveis séricos de hemoglobina glicada e proteína C-reativa em pacientes diabéticos tipo 2.”

O nível de significância estatístico utilizado foi  $\alpha$  (unilateral) = 0,05 e o poder estatístico escolhido foi  $\beta=0,20$ .

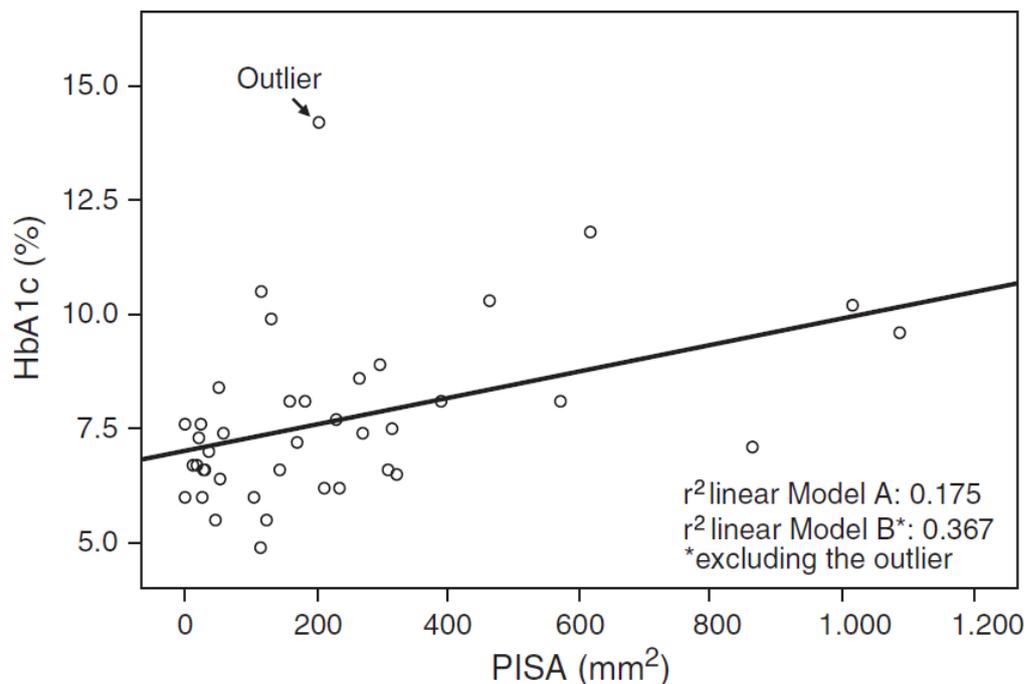
### 4.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os pacientes foram informados da natureza, objetivos e possíveis riscos do estudo. Após leitura cuidadosa do termo de consentimento e, estando de acordo com as implicações do tratamento, foram convidados a assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 9.1). Os critérios estabelecidos para este estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (ANEXO 10.1), por estarem de acordo com as normas da Resolução 196/1996 (81), alterada pela Resolução 466/2012 do Conselho de Saúde do Ministério da Saúde (82), e com o Código de Ética Profissional Odontológico, conforme a Resolução CFO 118/2012 (83).

### 4.3 AMOSTRA

O tamanho da amostra (n) foi calculado com base no estudo de Nesse *et al.* (24), que comparou a área de gengiva inflamada (PISA) e outros fatores relacionados a diabetes e inflamação como sexo, idade, tempo de diagnóstico de DM2, IMC, higiene bucal, número de dentes, condição socioeconômica, tabagismo e A1C, mediante consulta em prontuários de 40 indivíduos. A média de PISA encontrada foi de 151 mm<sup>2</sup> e a de A1C foi de 7,7%. Em uma primeira regressão linear múltipla, a PISA foi a única variável preditora associada com os níveis de A1C (coeficiente de determinação  $r^2 = 0,175$ ; coeficiente de correlação  $r = 0,418$ ). Ao se observar o gráfico (Figura 9) desta primeira análise, nota-se a presença de um valor discrepante (*outlier*). Após excluir esse *outlier*, repetiu-se a análise e encontrou-se um coeficiente de determinação ( $r^2$ ) igual a 0,367. Extraíndo-se a raiz quadrada desse valor, encontrou-se um Coeficiente de Correlação (r) de 0,606.

**Figura 9 – Gráfico publicado por Nesse *et al.* (24)**



Relação dose resposta entre a PISA (área de superfície gengival inflamada) e a A1C (hemoglobina glicada) no estudo de Nesse *et al.* (24)

Sendo assim, consideramos:

- Magnitude de efeito esperado (r):  $|+0,606| = 0,6$
- Nível de significância estatística  $\rightarrow \alpha$  (unilateral) = 0,05  $\rightarrow z_{\alpha} = 1,645$
- Poder estatístico  $\rightarrow \beta = 0,20 \rightarrow z_{\beta} = 0,84$
- Coeficiente de correlação estimado  $r = 0,6$

Cálculo:

$$C = 0,5 \times \ln [(1+r)/(1-r)]$$

$$C = 0,5 \times \ln [(1+0,6)/(1-0,6)]$$

$$C = 0,5 \times \ln [4] = 0,5 \times 1,4 = 0,7$$

n = número total de sujeitos necessário

$$n = [(z_{\alpha} + z_{\beta}) \div C]^2 + 3$$

$$z_{\alpha} = 1,645$$

$$z_{\beta} = 0,84$$

$$n = [(1,645 + 0,84) \div 0,7]^2 + 3$$

$$n = 12,6025 + 3 = 15,6 = 16 \text{ indivíduos com A1C variando entre } 5,0\% \text{ a } 11,75\%.$$

Considerando que a amostra do presente estudo se comportou como a amostra do estudo de Nesse *et al.* (24), isto é, 97,5% (39 valores dos 40 participantes) dos valores atendiam à condição desejada pelos autores, calculou-se que 16 indivíduos representariam 97,5% de uma população total de 16,41. Sendo assim, a população total deveria ser de, pelo menos, 17 indivíduos (84).

#### 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos na pesquisa os participantes:

- com mais de 18 anos de idade;
- com diagnóstico de diabetes tipo 2;
- que não haviam realizado tratamento periodontal seis meses antes do início da pesquisa;

- que não tivessem alterado a medicação e/ou dieta para o tratamento do diabetes no período de três meses antes do início da pesquisa até a data da última avaliação;

- sem contraindicação médica para realização de tratamento odontológico;

- que não usaram antibióticos e anti-inflamatórios nos 30 dias anteriores à pesquisa (os pacientes que necessitaram de profilaxia antibiótica não foram excluídos da amostra);

- que não estivessem gestantes ou amamentando;

- que não fossem portadores de neoplasias e

- que não estivessem imunossuprimidos.

Os fumantes que não alteraram a condição e a intensidade de tabagismo durante a pesquisa não deixaram de ser incluídos na amostra.

#### 4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da amostra:

- pacientes que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes do início da pesquisa e

- que não preencheram a todos os critérios de inclusão.

#### 4.6 PROTOCOLO DE PESQUISA

O atendimento aos pacientes foi realizado na Clínica Odontológica do Hospital Universitário de Brasília (HUB), no período de novembro de 2012 a setembro de 2013.

Na primeira consulta, realizou-se a abertura do prontuário odontológico do paciente, no qual constava a anamnese (ANEXO 10.2 e APÊNDICE 9.2), o exame físico com exame periodontal incluso (periograma) e o exame radiográfico (radiografias periapicais, interproximais e panorâmica dos maxilares). O periograma era preenchido com o auxílio de um gravador de áudio para que posteriormente

fossem anotadas as medidas das profundidades de sondagem de todos os dentes (seis sítios por dente), recessões gengivais, índice de sangramento gengival e índice de placa visível (85) (APÊNDICE 9.3). As medidas periodontais foram obtidas por meio de uma sonda de Williams.

De posse das informações coletadas no exame clínico, calculava-se o Índice de Massa Corporal (IMC), a porcentagem de sítios com placa visível (IP) e com sangramento à sondagem (IG), o nível de inserção clínica (CAL), a área epitelial total inicial (PESA inicial) e a área epitelial inflamada inicial (PISA inicial). Os valores de PESA e de PISA foram obtidos conforme o método descrito na página 39.

Antes de se iniciar o tratamento periodontal, era feita uma coleta de sangue venoso no laboratório de análises clínicas do HUB para se aferir os seguintes dados: hemograma completo, coagulograma, lipidograma, creatinina, transaminase glutâmico oxilacética (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP), ferro sérico, bilirrubinas, hormônio tireoestimulante (TSH), A1C e hs-PCR. Os testes de A1C foram medidos pela técnica de cromatografia líquida de alta performance (HPLC – High Performance Liquid Chromatography) e os de PCR foram feitos pelo ensaio de alta sensibilidade (hs-CRP).

O agendamento era feito de modo que a coleta de sangue ocorresse antes de iniciar a terapia periodontal.

A duração do tratamento periodontal variou de acordo com a gravidade e a complexidade da doença periodontal, pelo grau de controle de biofilme realizado pelo paciente e pelo seu estado de saúde geral e metabólico.

Importante ressaltar que, além da terapia periodontal não-cirúrgica, que correspondeu às instruções de higiene bucal e raspagens corono-radulares, também foram realizados tratamentos restauradores, adequação de restaurações defeituosas, exodontias, pulpectomias com encaminhamento para tratamento endodôntico e confecção de próteses provisórias com encaminhamento para reabilitação protética definitiva. O tratamento odontológico iniciava-se, em geral, pelo tratamento periodontal propriamente dito, exceto nos casos em que os pacientes tivessem utilizado anti-inflamatório e/ou antibiótico recentemente. Nesses casos, os demais procedimentos eram realizados antes da terapia periodontal a fim de se aguardar um período de 30 dias após o uso das medicações mencionadas. É importante ressaltar que os pacientes que, por recomendação médica, tiveram que

fazer profilaxia antibiótica para realização do tratamento periodontal não foram excluídos da amostra.

Cerca de 2 a 3 semanas após o tratamento periodontal, realizava-se um novo exame de sangue e com preenchimento de um novo periograma. Nessa segunda avaliação, os exames de sangue coletados eram apenas a A1C e a PCR.

Todos os dados clínicos periodontais foram colhidos por um único pesquisador e todos os exames laboratoriais foram realizados no mesmo local.

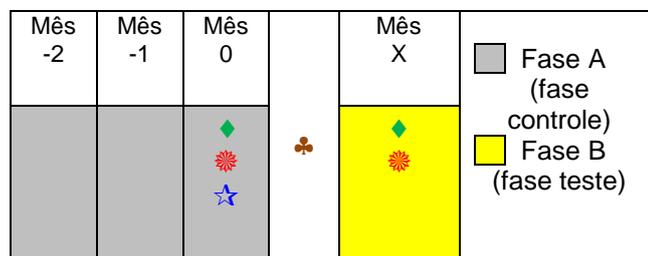
O cálculo da PESA e da PISA foi feito com o auxílio de uma planilha elaborada por Nesse *et al.* (24) no software Microsoft Excel, disponibilizada no endereço eletrônico [http://www.parsprototo.info/docs/PISA\\_CAL.xls](http://www.parsprototo.info/docs/PISA_CAL.xls).

De forma esquematizada, em relação aos níveis de A1C, pode-se considerar que a pesquisa foi constituída por duas fases:

- A fase A correspondente à época em que o paciente encontrava-se sem tratamento periodontal (fase controle, antes da terapia periodontal), correspondente aos três meses anteriores à primeira consulta, representada pelos valores obtidos com o primeiro periograma e com a primeira coleta de sangue.

- A fase B correspondente ao período entre a primeira consulta e a segunda avaliação (fase teste, depois da terapia periodontal), quando já se havia realizado o tratamento periodontal. Esse período variou conforme o tempo necessário para realização do tratamento periodontal de cada paciente.

**Tabela 02: Representação esquemática da fase teste e da fase controle**



Legenda:

- ☆ Primeira consulta
- ◆ Preenchimento do periograma
- ♣ Tratamento Periodontal
- \* Exame de sangue

#### 4.7 ANÁLISES DOS DADOS

O tipo e a extensão das doenças periodontais foram classificadas conforme os critérios da Academia Americana de Periodontia (1999). No presente estudo, a higiene bucal foi considerada satisfatória quando menos de 30% dos sítios possuíam placa visível.

Os dados coletados foram submetidos a quatro análises estatísticas usando o programa SAS 9.3, da seguinte maneira: (i) nas duas primeiras foram empregadas análises de regressão linear múltipla com os dados basais coletados antes do tratamento periodontal, com o objetivo de se verificar a relação entre a A1C/PCR com seus potenciais confundidores, respectivamente e (ii) nas duas últimas foram feitas análises com modelo linear generalizado de efeitos mistos (GLMM), de constante aleatória, para ajustes dos dados das variáveis preditoras e dependentes (A1C/PCR), após a terapia periodontal. Esse método estatístico foi utilizado porque, nos estudos de coorte, o tempo total de observação nem sempre é igual para todos os indivíduos. A utilização usual do modelo de regressão linear para esses casos ignora tal correlação temporal porque trata as observações como independentes, obtendo inferências menos confiáveis. Logo, o GLMM permite analisar dados longitudinais desbalanceados em estrutura hierárquica, incorporando a dependência e a estrutura de correlação dos erros. As medidas dos indivíduos não precisam ser igualmente espaçadas (86), como ocorreu com o tempo de tratamento periodontal dispensado aos participantes desta pesquisa.

## 5. RESULTADOS

Participaram do estudo 27 indivíduos, com idade de 37 a 74 anos, dos quais 40% (n=11) eram do sexo masculino e 60% (n=16), do sexo feminino. A idade média entre os homens foi de 56,7 anos e, entre as mulheres, de 51,7 anos de idade. A média total de idade foi igual a 55,6 anos, com desvio padrão igual a 10,1.

O tempo de diagnóstico do diabetes tipo 2 variou de 1 a 50 anos. A média de tempo de diagnóstico entre os participantes foi de 13,1 anos, com desvio padrão de 10,4 anos.

Os participantes apresentavam uma média de 18 dentes antes do tratamento periodontal (desvio padrão de 6,81) e 17,2 dentes após o tratamento periodontal (desvio padrão de 7,37).

O tempo despendido para realização do tratamento periodontal variou de 18 a 142 dias, com média de 63 dias e desvio padrão de 35 dias.

A planilha contendo todos os dados colhidos ao longo da pesquisa estão disponíveis no APÊNDICE 9.4. As características gerais dos participantes da pesquisa, observadas com dados colhidos antes e após o tratamento periodontal, estão resumidas na tabela 03 e tabela 04, respectivamente.

Nenhum participante foi considerado de baixo peso e a maioria (n=11; 40,74%) foi classificado como obeso ou com sobrepeso (n=8; 29,62%). O total de participantes considerados de peso normal foi 8 (29,62%). Apesar disso, a maioria (n=19; 70,73%) tinha os valores de colesterol total considerados normais, ou seja, abaixo de 200 mg/dL. Os níveis de LDL foram considerados ótimos em 11 (40,74%) participantes ou bons em 10 (37,03%) participantes. Os níveis de triglicerídeos também foram considerados normais (abaixo de 150 mg/dL) em 55,55% (n=15) dos participantes. Contrariamente a esses valores, o HDL foi considerado insatisfatório (menos de 39 mg/dL em homens e menos de 49 mg/dL em mulheres) em 55,55% dos participantes (n=15).

O diabetes foi considerado controlado em 11 (40,74%) participantes no início da pesquisa e, após o tratamento periodontal, em 10 (37,03%) participantes. Em relação aos níveis de PCR, a maioria (n=11; 40,47%) foi considerada com alto risco e 22,22% (n=6) com risco moderado ( $3 \text{ mg/L} > \text{PCR} > 1 \text{ mg/L}$ ) para doenças cardiovasculares no início da pesquisa. Ao término do tratamento periodontal, a percentagem de indivíduos com alto risco para doenças cardiovasculares manteve-

se inalterada, enquanto a percentagem de indivíduos com risco moderado aumentou para 29,62% (n=8).

**Tabela 03 – Características dos participantes antes da terapia periodontal**

Gênero: % (n)	
Feminino	59,26 (16)
Masculino	40,74 (11)
Idade: média (±DP)	55,56 (± 10,06)
Número de dentes: média (± DP)	18 (± 6,81)
IMC: média ± (DP) kg/m <sup>2</sup>	28,70 (± 4,66)
Anos diagnosticado com DM2: média (AIQ)	13 (14)
Colesterol total: média (± DP) mg/dL	183,52 (± 36,12)
HDL: média (± DP) mg/dL	43,70 (± 10,48)
Tabagismo: % (n)	
Fumantes	7,40 (2)
Não fumantes	92,60 (25)
Triglicéridos: média (DP) mg/dL	155,85 (101,24)
IP: média (± DP) %	48,30 (± 23,95)
PISA: média (DP) mm <sup>2</sup>	494,58 (447,58)
IG: média (± DP) %	52,43 (± 21,87)
PCR: média (DP) mg/L	4,18 (5,57)
A1C (DP) %	8,22 (2,33)

DP: desvio padrão; AIQ: amplitude inter quartílica

**Tabela 04 – Características dos participantes após o tratamento periodontal**

Gênero: % (n)	
Feminino	59,26 (16)
Masculino	40,74 (11)
Número de dentes: média (± DP)	17,29 (± 7,37)
Dias de tratamento: média (± DP)	63,26 (± 35,13)
PISA: média (AIQ) mm <sup>2</sup>	426 (434)
IP: média (± DP) %	15,21 (± 12,99)
IG: média (± DP) %	22,32 (± 12,99)
PCR: média (DP) mg/L	3,44 (3,84)
A1C %	8,21 (2,28)

DP: desvio padrão

Em relação ao tipo de doença periodontal, a maioria (n=19; 70,37%) tinha periodontite crônica localizada, seguida por gengivite generalizada (n=4; 14,81%) e periodontite crônica generalizada (n=3; 11,11%). Apenas um participante (4%) apresentava gengivite localizada. A higiene bucal foi considerada satisfatória em 29,62% (n=8) dos participantes no início da pesquisa e, ao final, foi satisfatória em 92,59% (n=25).

Para análise estatística dos dados coletados antes da terapia periodontal (*baseline*), foram considerados como potenciais confundidores das variáveis resposta A1C ou PCR, os preditores: gênero (feminino versus masculino), idade, anos de diagnóstico com DM2, colesterol total, HDL, triglicerídeos, IG, PISA, tempo decorrido entre o início e o término do tratamento e PCR ou A1C (de forma invertida em relação à variável resposta). As variáveis PESA e LDL foram retiradas das análises por estarem fortemente correlacionadas com as variáveis PISA e colesterol total, respectivamente. As variáveis preditoras foram introduzidas na equação de regressão pelo método *stepwise backward* em ambas as análises. A significância da contribuição das variáveis ao modelo foi estimada e comparada com o critério de remoção ( $p = 0,1$ ). Assim, quando um potencial preditor atingia o critério de remoção, era removido do modelo de regressão. O modelo era então novamente estimado para as variáveis remanescentes e o processo era, então, repetido até que nenhum preditor atingisse o critério de remoção. Os resíduos padronizados do último modelo foram verificados quanto à normalidade.

A análise de regressão linear múltipla para prever o controle glicêmico antes do tratamento periodontal mostrou que as variáveis idade, colesterol total e HDL eram preditoras associadas significativamente à A1C (Tabela 05, modelo A). Entretanto, quando da plotagem dos resíduos padronizados, encontrou-se um ponto extremo (Figura 10-A), que foi removido e a análise de regressão foi repetida (Tabela 05, modelo B), quando os resíduos apresentaram-se normalmente distribuídos. Os resultados indicaram que as variáveis idade, colesterol total e HDL apresentaram uma associação inversa e significativa com a A1C, enquanto a variável “anos diagnosticado com DM2”, uma associação direta e significativa.

Na segunda análise de regressão linear múltipla, tendo um marcador inflamatório sistêmico como variável dependente, foram encontradas as variáveis gênero, colesterol total e triglicerídeos como preditores associados significativamente com a PCR (Tabela 06, modelo A). Quando da plotagem dos

resíduos padronizados, removeu-se um ponto extremo (Figura 10-B). A repetição da análise de regressão com os resíduos normalmente distribuídos (Tabela 06, modelo B) novamente indicou que a variável colesterol total apresentou uma associação inversa e significativa com a PCR. A variável IG apareceu neste modelo com uma relação direta e significativa, assim como os triglicerídeos. Também se demonstrou que as mulheres apresentaram, em média, um valor de PCR 4,74 mg/L maior que os homens.

**Tabela 05 – Resultados da análise de regressão linear múltipla (modelos para prever A1C)**

Modelos e Preditores	$\beta$	p-value $\beta$	$r^2$	CI 95 % of $\beta$
<i>Modelo A</i>			0,5062	
Constante	24,84	< 0,0001		17,33 a 32,36
Idade	-0,17	0,0006		-0,26 a -0,08
Anos diagnosticado com DM2	0,07	0,0919		-0,01 a 0,16
Colesterol Total	-0,02	0,0467		-0,04 a -0,00
HDL	-0,09	0,0122		-0,16 a -0,02
<i>Modelo B</i>			0,6837	
Constante	23,42	< 0,0001		18,40 a 28,44
Idade	-0,17	< 0,0001		-0,23 a -0,11
Anos diagnosticado com DM2	0,09	0,0036		0,03 a 0,15
Colesterol Total	-0,02	0,0031		-0,04 a -0,01
HDL	-0,08	0,0027		-0,12 a -0,03

Modelo A é o modelo resultante da análise de regressão incluindo todos os participantes.

Modelo B é o modelo resultante da análise de regressão excluindo um valor extremo.

Variável dependente: A1C (%); variáveis independentes que inicialmente entraram no modelo: gênero, idade, anos diagnosticado com DM2, colesterol total, HDL, triglicerídeos IG, PISA e PCR.

IC: intervalo de confiança,  $\beta$ : coeficiente não padronizado, p-valores < 0.05 foram considerados estatisticamente significativos.

Após a terapia periodontal, ocorreram mudanças dos valores das variáveis dependentes (A1C/PCR) e preditoras (IG, PISA e PCR/A1C) em períodos diferentes de tempo. Desse modo, uma vez que os dados das variáveis dependentes são correlacionados dentro do mesmo indivíduo, o método estatístico deve considerar a correlação entre os períodos de tratamento dentro do indivíduo. Inicialmente, os

preditores que variam no tempo foram divididos em duas componentes: entre indivíduos e intra-indivíduo (87). Em seguida, um modelo linear generalizado de efeitos mistos com constante aleatória foi ajustado aos dados.

**Tabela 06: Resultados da análise de regressão linear múltipla (modelos para prever PCR)**

Modelos and Preditores	$\beta$	p-value $\beta$	$r^2$	IC 95 % de $\beta$
<i>Model A</i>			0,3854	
Constante	14,11	0,0113		3,52 a 24,71
Gênero (feminino/masculino)	5,99	0,0047		2,03 a 9,94
Colesterol total	-0,10	0,0091		-0,17 a -0,03
Triglicerídeos	0,03	0,0260		0,00 a 0,05
<i>Modelo B</i>			0,6837	
Constante	8,72	0,0382		0,52 a 16,92
IG	0,07	0,0458		0,00 a 0,14
Gênero (feminino/masculino)	4,74	0,0031		1,80 a 7,68
Colesterol total	-0,08	0,0063		-0,13 a -0,01
Triglicerídeos	0,02	0,0213		0,00 a 0,04

Modelo A é o modelo resultante da análise de regressão incluindo todos os participantes.

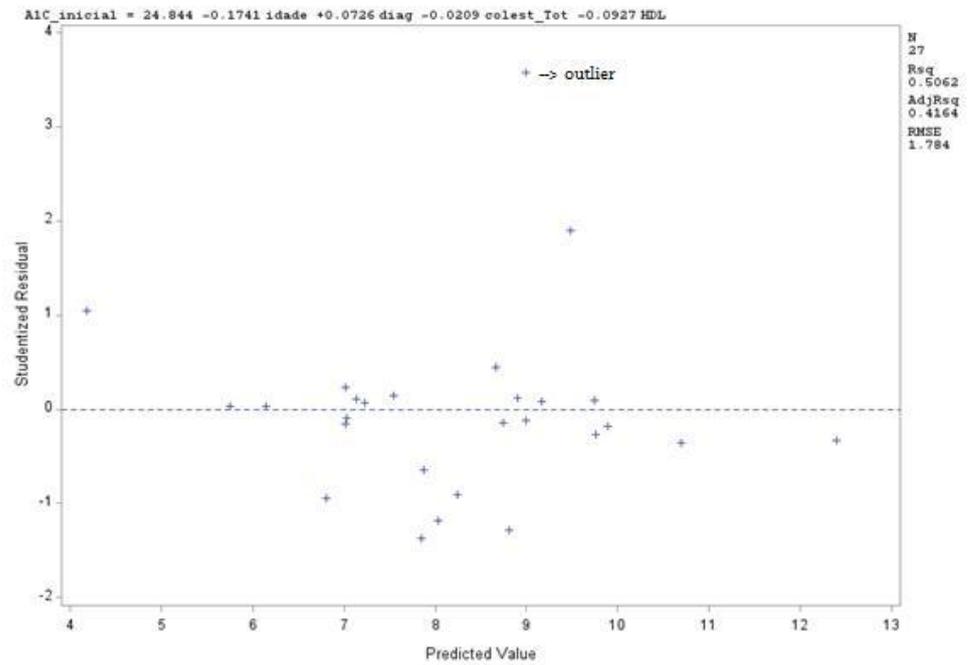
Modelo B é o modelo resultante da análise de regressão excluindo um valor extremo.

Variável dependente: PCR (%); variáveis independentes que inicialmente entraram no modelo: gênero, idade, anos diagnosticado com DM2, colesterol total, HDL, triglicerídeos IG, PISA e A1C.

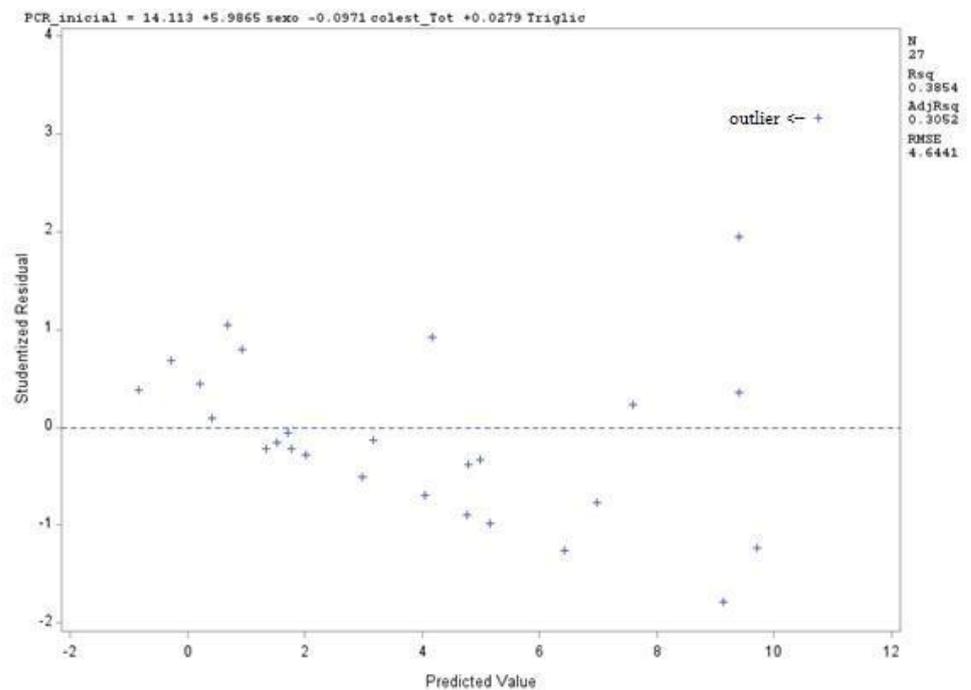
IC: intervalo de confiança,  $\beta$ : coeficiente não padronizado, p-valores < 0.05 foram considerados estatisticamente significativos.

**Figura 10: Resíduo padronizado por valor ajustado**  
**(Modelo A: modelo para prever A1C; Modelo B: modelo para prever PCR)**

A



B



Uma primeira análise para prever A1C com as variáveis apresentadas na tabela 07 mostrou que apenas a idade apresentou uma associação inversa e

significativa com a variável dependente. Assim, para cada ano de aumento na idade inicial, a taxa de mudança da A1C decresce de 0,17% do tempo inicial para o final. Isto é, os pacientes mais velhos têm uma taxa de decréscimo mais rápida de A1C que os mais novos.

**Tabela 07: Resultados da análise do modelo linear generalizado (modelo para prever A1C)**

Preditores	$\beta$	p-value $\beta$	IC 95 % de $\beta$
Constante	24,65	0,0007	12,00 a 37,31
IG			
Intra Indivíduo	0,00	0,4247	-0,01 a 0,02
Inter Indivíduo	-0,01	0,8818	-0,10 a 0,09
PISA			
Intra Indivíduo	-0,03	0,4510	-0,11 a 0,05
Inter Indivíduo	0,01	0,9562	-0,45 a 0,47
PCR			
Intra Indivíduo	0,02	0,2231	-0,02 a 0,06
Inter Indivíduo	0,14	0,2229	-0,09 a 0,38
Tempo de tratamento (Inicial/Final)	-0,07	0,7310	-0,46 a 0,33
Gênero (feminino/masculino)	0,17	0,8602	-1,83 a 2,17
Idade	-0,17	0,0082	-0,28 a -0,05
IMC	-0,06	0,5090	-0,26 a 0,13
Anos diagnosticado com DM2	0,06	0,2478	-0,04 a 0,15
Colesterol total	-0,02	0,1527	-0,04 a 0,01
HDL	-0,08	0,0738	-0,17 a 0,01

IC: intervalo de confiança,  $\beta$ : coeficiente não padronizado, p-valores < 0.05 foram considerados estatisticamente significativos.

Uma segunda análise utilizando as variáveis IG (inter e intra-indivíduos), PISA (inter e intra-indivíduos), A1C (inter e intra-indivíduos), tempo de tratamento periodontal, gênero, idade, IMC, anos diagnosticado com DM2, colesterol e HDL como preditores de PCR não apresentou associação significativa ao longo do tempo, conforme demonstrado na tabela 08.

**Tabela 08: Resultados da análise do modelo linear generalizado (modelo para prever PCR)**

<b>Preditores</b>	<b>B</b>	<b>p-value <math>\beta</math></b>	<b>IC 95 % de <math>\beta</math></b>
Constante	0,99	0,9549	-35,43 a 37,41
IG			
Intra Indivíduo	0,00	0,9335	-012 a 0,13
Inter Indivíduo	0,10	0,2452	-0,08 a 0,29
PISA			
Intra Indivíduo	0,00	0,9960	-0,81 a 0,81
Inter Indivíduo	-0,25	0,5782	-1,17 a 0,67
A1C			
Intra Indivíduo	2,62	0,2225	-1,70 a 6,95
Inter Indivíduo	0,59	0,2224	-0,38 a 1,57
Tempo de tratamento (Inicial/Final)	0,53	0,7893	-3,54 a 4,60
Gênero (feminino/masculino)	2,95	0,1210	-0,84 a 6,73
Idade	0,02	0,9032	-0,28 a 0,31
IMC	0,01	0,9736	-0,39 a 0,41
Anos diagnosticado com DM2	-0,00	0,9617	-0,21 a 0,20
Colesterol total	-0,02	0,3478	-0,07 a 0,03
HDL	-0,09	0,3200	-0,28 a 0,10

IC: intervalo de confiança,  $\beta$ : coeficiente não padronizado, p-valores < 0.05 foram considerados estatisticamente significativos.

## 6. DISCUSSÃO

Foram incluídos neste estudo somente indivíduos diabéticos tipo 2. As dificuldades de se estudar diabéticos tipo 1 ocorrem por serem, normalmente, indivíduos jovens (e, conseqüentemente, com menos prevalência de doença periodontal), terem hábitos de vida mais disciplinados (também são mais cooperativos com a higiene bucal) e possuem melhor controle metabólico (devido aos múltiplos ajustes de insulina), o que poderia confundir um possível efeito da terapia periodontal sobre os níveis de hemoglobina glicada (17). Além disso, o diabetes tipo 1 parece ter uma característica mais de auto-imunidade, que inflamatória (15).

Cabe ressaltar que o tipo de doença ou sua etiologia seriam menos importante que o tempo de vida exposta à hiperglicemia (17). Por essa razão, o tempo de diagnóstico de diabetes e a idade foram incluídos nas análises realizadas neste estudo.

A inclusão de indivíduos com gengivite teve o objetivo de avaliar o efeito da área gengival inflamada sobre os parâmetros sistêmicos aferidos, independentemente do tipo de doença periodontal e de sua classificação. Atualmente, todas as classificações para as doenças periodontais falham ao quantificar o tecido periodontal inflamado. O método para o cálculo da PISA poderia ser um possível instrumento para comprovar o elo entre inflamação periodontal e doenças sistêmicas (47). Ao se desenvolver o método, já se sabiam de suas limitações e que este não corresponderia fielmente à realidade devido a vários problemas ainda não superados, como o fato de haver dentes com a anatomia complexa e curvaturas acentuadas de raízes (42). Apesar de ter deficiências, teoricamente, o método PISA parece ser um bom instrumento para associar as doenças periodontais a fatores sistêmicos. Ainda são necessários estudos para validar este método para aferição da presença, atividade e gravidade das doenças periodontais

A principal variável preditora avaliada nesta pesquisa, a PISA, não esteve relacionada a nenhum dos parâmetros inflamatórios ou de controle glicêmico testados, sendo, inclusive, uma das primeiras variáveis excluídas quando comparada com o critério de remoção dos modelos estatísticos aplicados. Esse

resultado diverge do primeiro estudo que utilizou esta variável para prever o controle metabólico em uma avaliação transversal de 40 indivíduos, publicado por Nesse *et al.* em 2009 (24). A PISA, juntamente com a condição socioeconômica e com o tempo diagnosticado com DM2, estava estatisticamente associada a A1C, com  $r^2 = 0,367$  ( $p < 0,001$ ). A média da PISA nessa amostra foi de  $151 \text{ mm}^2$  e a de A1C foi de 7,7% (24). Outro trabalho também utilizou as variáveis PISA e PCR para prever o controle glicêmico em 101 indivíduos diabéticos, quando comparados a 132 não-diabéticos. Nesse caso, a PISA, juntamente com a idade, somente foi capaz de prever a A1C no grupo controle (não-diabéticos), com  $r^2 = 0,21$  ( $p < 0,05$ ). As médias de PISA / A1C / PCR no grupo de diabéticos foram iguais a  $170,4 \text{ mm}^2 / 8,9\% / 2,8 \text{ mg/L}$  e, no grupo controle, iguais a  $83,9 \text{ mm}^2 / 5,5\% / 1,1 \text{ mg/L}$ , respectivamente (88). Logo, é notável que as características inflamatórias entre as três populações eram bastante diferentes. O presente estudo apresentou uma média de PISA igual a  $494,58 \text{ mm}^2$ , antes do tratamento, e  $200,19 \text{ mm}^2$ , após o tratamento periodontal. A média de PCR foi igual a  $4,18 \text{ mg/L}$  e  $3,44 \text{ mg/L}$  antes e após o tratamento, respectivamente. Esses dados mostram que, mesmo após o tratamento periodontal, os níveis de inflamação local e sistêmica foram maiores neste estudo e, assim, as populações não são comparáveis. É possível que o tamanho amostral também não tenha sido suficiente para detectar uma possível correlação entre os valores de PISA, A1C e PCR.

O “método PISA”, desenvolvido para ser utilizado nas pesquisas que correlacionem inflamação gengival com doenças sistêmicas, ainda não foi testado em estudos longitudinais anteriormente, publicados até o presente momento. Sendo assim, estudos adicionais são necessários para se avaliar a eficácia desse método em segmentos de longo prazo.

Ainda com base nos resultados do presente estudo, apenas é possível extrapolar que, caso haja uma relação entre A1C e PISA, o coeficiente de correlação seria provavelmente inferior ao de 60% inicialmente estimado.

Antes de utilizá-lo como método de diagnóstico clínico para aferir diferentes graus de inflamação periodontal (leve, moderada ou grave, por exemplo), é prudente que sejam realizados estudos comparativos com outros índices periodontais e que seja avaliada também sua possível aplicabilidade na prática clínica.

Neste estudo, foi possível observar, subjetivamente, um alto índice de cooperação do paciente após ser informado da área de tecido sangrante, melhor

visualizada pelo “método PISA” que pelo Índice Gengival. Sendo assim, uma possível aplicabilidade clínica do método seria demonstrar para o paciente, comparando com imagens geométricas ou de objetos conhecidos, a quantidade de tecido inflamado, de modo a conscientizá-lo sobre a importância de manter um bom controle de biofilme. como método adicional de motivação, escalas utilizando a PISA poderiam ser utilizadas como uma representação didática do grau de inflamação gengival, em vez de se abordar a questão como um índice de porcentagem de sítios sangrantes.

Um resultado contraditório foi que o presente estudo encontrou uma relação inversa entre a idade com as variáveis A1C inicial ( $p < 0,0001$ ) e A1C pós-tratamento ( $p = 0,0082$ ). Este resultado foi diferente de um estudo multicêntrico que avaliou a prevalência do diabetes no Brasil e evidenciou a influência da idade na prevalência de diabetes. Foi observada uma prevalência 6,4 vezes maior de diabetes na faixa etária de 60 a 69 anos, quando comparada à faixa etária de 30 a 59 anos (89). Acreditamos que o fator idade não deve ser visto isoladamente do contexto sociocultural do paciente. Apesar de não ter sido avaliado, é possível que os participantes mais idosos têm mais acesso às consultas para ajuste de medicamentos e de dieta, assim como podem ser mais receptivos às atividades preventivas, as quais fazem parte do tratamento para DM2. Ainda que o maior tempo de diagnóstico de DM2 tenha sido considerado correlacionado significativamente ( $p = 0,036$ ) aos níveis iniciais de A1C, um maior acesso aos serviços de saúde ao longo dos anos poderia explicar o maior decréscimo de 0,17% ( $p = 0,0082$ ) dos níveis de A1C entre os mais velhos. Logo, as informações sobre as condições socioeconômicas e sobre a adesão ao tratamento seriam importantes de serem coletadas em futuros estudos.

O perfil lipídico dos pacientes demonstrou resultados conflitantes quando comparados à PCR e à A1C na avaliação transversal dos dados. Isso pode ser explicado, em parte, por se tratar de uma população miscigenada e heterogênea. Outra possível explicação advém da observação dos resultados incomuns encontrados nos lipidogramas dos pacientes. A população era predominantemente obesa ou com sobrepeso e apresenta, a maioria, níveis de HDL abaixo do ideal. Ainda assim, a maioria possuía níveis de colesterol total, LDL e triglicérides dentro dos limites da normalidade. Essa descrição é, de certa forma, pouco esperada na população em geral. Logo, a relação inversa entre os níveis de colesterol total e HDL

e os níveis de A1C/PCR poderia ser explicada por essa mesma relação também inversa entre colesterol total e IMC antes do tratamento periodontal. É possível também que as relações observadas entre o perfil lipídico e os marcadores sistêmicos avaliados no presente estudo podem ter ocorrido ao acaso.

Um estudo intervencional multicêntrico realizado no Japão com 49 indivíduos avaliou o efeito do tratamento periodontal com antibioticoterapia tópica sobre os níveis de A1C e PCR em um primeiro momento e, posteriormente, se haveria alguma relação entre os níveis de PCR com o controle glicêmico. Contrariando o que se encontrou no presente estudo, o IMC e as mudanças nos níveis de PCR estavam significativamente correlacionadas com a redução da A1C, seis meses após a terapia periodontal. Também evidenciaram que o tratamento periodontal com antibiótico tópico melhorou o controle glicêmico de pacientes diabéticos tipo 2, desde que estivesse associado a um decréscimo dos níveis séricos de PCR (80). Não consideramos conveniente dividir a amostra em dois grupos (entre os indivíduos que tiveram aumento e os que tiveram diminuição da PCR após a terapia periodontal), ainda que esta proporção tenha sido balanceada (n=13:n=11), por não considerarmos a amostra suficientemente grande para se evidenciar alguma possível relação.

Esperava-se que o tempo despendido para o tratamento periodontal dos pacientes tivesse influenciado nos níveis de A1C, mas isso não ocorreu. Esta situação pode ser atribuída ao fato de que os valores de A1C são influenciados em 50% pelo controle glicêmico do último mês (66, 68). Além disso, o tempo médio de tratamento foi de aproximadamente dois meses, com desvio padrão de 35 dias, não sendo considerado ideal, mas pode ter sido razoável para aferição do controle glicêmico.

O número de dentes antes e após a terapia periodontal não foi analisado por não haver consenso na literatura sobre a sua relação com parâmetros sistêmicos. O primeiro ensaio clínico para avaliar o efeito da eliminação definitiva de focos infecciosos bucais por meio de extrações de boca inteira foi publicado em 2010. O estudo evidenciou um decréscimo de 1,2% dos níveis de A1C no grupo tratamento três meses após a terapia periodontal e concluiu que as extrações de boca inteira resultariam em uma melhora do controle glicêmico (16). Outro estudo avaliou se a ausência total de dentes estaria associada a uma redução da PCR. O estudo concluiu, surpreendentemente, que, assim como a doença periodontal, o

edentulismo estava associado a uma maior resposta inflamatória sistêmica na população dos EUA entre as pessoas que não tinham fatores de risco estabelecidos para a PCR elevada. Uma possível explicação seria que uma provável periodontite que tenha causado o edentulismo permaneceu como seu traço genético, ainda que tenham se passado anos da experiência periodontal inflamatória (37).

Em relação à A1C pós-terapia periodontal, as revisões sistemáticas com metanálise que avaliam o efeito da terapia periodontal sobre o controle sistêmico concluíram, em sua maioria, que esta relação existe, mas ainda é de pequena magnitude. Janket *et al.* (77) avaliaram 456 indivíduos diabéticos tipo 1 e 2. A média ponderada da redução dos níveis de A1C foi de 0,38% e a média de redução apenas dos diabéticos tipo 2 foi de 0,57%, apesar de nenhum desses valores de redução da A1C serem significativos ( $p=0,82$ ). Darré *et al.* (78) incluíram 465 indivíduos de um total de nove ensaios clínicos controlados. Pôde-se observar que, apesar de o resultado de oito estudos ter sido favorável ao tratamento, apenas dois não tinham seus intervalos de confiança sobre a linha de nulidade. O trabalho demonstrou que a terapia periodontal reduzia significativamente os níveis de A1C em 0,79% ( $\alpha=0,05$  e IC: 0,19 - 1,40). Teeuw *et al.* (79) avaliaram 371 diabéticos tipo 2, de cinco estudos selecionados, e demonstraram uma redução de 0,4% ( $\alpha=0,05$  e IC: 0,04 – 0,77) dos níveis de A1C por, pelo menos, três meses após a terapia periodontal. A mesma redução dos níveis de A1C foi encontrada na revisão sistemática de Simpson *et al.* (19), que avaliou 244 indivíduos de três estudos selecionados. O estudo de metanálise recentemente publicado por Engebretson *et al.* (20) avaliou um total de 719 indivíduos de um total de nove ensaios clínicos randomizados (sendo quatro inéditos) e concluiu que o tratamento periodontal reduziu significativamente em 0,36% os níveis de A1C em diabéticos, quando comparados ao grupo controle ( $\alpha=0,05$  e IC: 0,54 a 0,19). Esse resultado é congruente com os resultados das análises realizadas previamente, mas as conclusões são limitadas devido ao pequeno número amostral, da falta de ensaios multicêntricos e pela variabilidade das formas de tratamento periodontal (20). Essa variabilidade das formas de tratamento também reflete no resultado final do tratamento periodontal. De fato, o presente trabalho não atingiu um padrão clínico periodontal considerado ótimo do ponto de vista inflamatório, isto é, IG e PISA iguais a zero. Ioannidou *et al.* (8) sugerem que se estabeleça um “*end point*” para o tratamento, a fim de se padronizar os estudos associando a periodontite a

parâmetros sistêmicos. As dificuldades encontradas em se estabelecer um ponto de corte que diferencie os pacientes com periodonto inflamado ou saudável poderia ser possível teoricamente, mas, na prática, de difícil alcance. Isso está relacionado à necessidade de cooperação do paciente e a um maior tempo de tratamento e número de sessões. A criação de um protocolo de tratamento, quer seja intensivo ou não, poderia ser uma solução para a heterogeneidade dos resultados dos estudos.

Em relação à PCR, o tempo decorrido entre o fim da terapia periodontal e a sua aferição é divergente entre os autores. Lalla *et al.* (90) avaliaram os níveis de PCR em diabéticos quatro meses após a terapia periodontal e discutiram que esse tempo pode ser considerado como precoce para se obter um completo reparo periodontal (17). Porém, aguardar um longo período de tempo poderia resultar em re-infecção e/ou diluição dos possíveis efeitos sistêmicos do tratamento periodontal realizado. As revisões sistemáticas publicadas por Paraskevas *et al.* (22) e por Ioannidou *et al.* (8) incluíram apenas estudos que reavaliaram a PCR após decorridos, pelo menos, dois meses do tratamento periodontal para evitar flutuações agudas da PCR imediatamente após a terapia. Neste trabalho, por questão de conveniência, os níveis de hs-PCR foram avaliados em um período de uma a três semanas após o fim do tratamento periodontal, mas a coleta de dados clínicos periodontais foi realizada na mesma data da coleta de sangue. A reavaliação após decorrido um prazo para estabilização da condição inflamatória periodontal seria interessante para obter resultados de variação de PCR mais confiáveis.

A PCR 4,74 vezes maior em mulheres na *baseline* está provavelmente relacionada a fatores ambientais (atividade física, estilo de vida e dieta) que a diferenças genéticas relacionadas ao gênero. Apenas mulheres que fazem terapia hormonal devem ter PCR elevada, exceto aquelas fisicamente ativas (35).

Um parâmetro inflamatório local importante, o Índice Gengival, foi capaz de contribuir para uma PCR 0,07 mg/L mais elevada ( $p=0,0458$ ) na *baseline*. Essa variável, porém, não estava correlacionada com A1C e PCR após o tratamento periodontal. É importante ressaltar que, assim como nos trabalhos de Nesse *et al.* (24) e Susanto *et al.* (88), os dados analisados de forma transversal não acrescentam valor significativo do ponto de vista da inferência causal (18). Desse modo, estudos adicionais devem ser realizados para se confirmar uma possível relação entre a porcentagem de sítios sangrantes e os níveis de PCR antes da terapia periodontal.

Existem poucas revisões sistemáticas com metanálise que avaliaram o efeito da terapia periodontal sobre os níveis de PCR. O estudo de Ioannidou *et al.* (8) incluiu 128 indivíduos de três ensaios clínicos randomizados selecionados e encontrou um aumento médio de 0,18 mg/L de PCR após a terapia periodontal. Já o trabalho de Paraskevas *et al.* (22) avaliou um total 151 indivíduos e demonstrou uma diferença estatisticamente significativa de 0,50 mg/L ( $\alpha=0,05$  e IC: 0,08 a 0,93) de redução da PCR entre os grupos tratamento e controle. Além de não possuir um grupo controle, o presente trabalho também não foi capaz de identificar nenhuma variável relacionada à PCR após a terapia periodontal. Ainda não há um número suficiente de estudos, que gere uma amostra representativa para se demonstrar uma possível relação entre o tratamento periodontal e os níveis de PCR.

Uma limitação deste trabalho é que não foram consideradas as medicações utilizadas para o controle do diabetes tipo 2 e comorbidades. A resposta ao tratamento periodontal de um paciente que faz uso de insulina pode ser diferente da resposta dos indivíduos que apenas fazem uso de drogas hipoglicemiantes. Também não foram consideradas as medicações utilizadas para o controle glicêmico, apenas foi controlado o uso de anti-inflamatórios. Mesmo que essas informações tivessem sido coletadas, seria importante conhecer as interações entre as drogas. D’Aiuto *et al.* (2013), por exemplo, comentam que as estatinas podem reduzir os níveis séricos de PCR. Também é importante se verificar a função hepática e a predisposição genética como possíveis confundidores associados à PCR (29). Além do que, a produção de PCR pelos hepatócitos ocorre a expensas de albumina, que também não foi avaliada. Demandas competitivas pela síntese de proteínas em quadros agudos podem levar a anormalidades na produção de reagentes da fase aguda em um curto prazo. Outras discrepâncias podem ser suficientes para provocar vieses nos estudos envolvendo doença periodontal em pacientes, como a terapia hormonal e diferenças no padrão nutricional (37). Dados referentes à prática regular de atividade física também não estão disponíveis nesta pesquisa.

Mesmo com os resultados não relacionando a inflamação gengiva como causa para inflamação sistêmica e diabetes, recomenda-se que o tratamento periodontal esteja incluído na rotina do tratamento do diabetes e que o dentista seja inserido na equipe multidisciplinar que cuida desses pacientes, já que o diabetes é um fator de risco bem estabelecido para a doença periodontal. Na prática clínica

diária, os pacientes diabéticos devem ser avisados de que têm um maior risco de desenvolverem doença periodontal e que há uma possibilidade de a condição periodontal influenciar no seu controle glicêmico, o qual está relacionado com complicações macrovasculares, nefropatias, neuropatias e retinopatias. Mesmo os pacientes sem periodontite devem ser avaliados, pelo menos anualmente. Aos pacientes que sofreram perdas dentárias, é recomendável que seja realizada a reabilitação bucal para restaurar a mastigação adequada e, conseqüentemente, contribuir para uma boa alimentação. Também devem ser alertados de que condições como secura e ardência bucal podem ocorrer. Os pacientes portadores de próteses totais devem ser monitorados devido a uma maior incidência de infecções fúngicas (7).

## CONCLUSÕES

Não houve correlação da área de inflamação gengival, aferida pelo “método PISA”, com os parâmetros sistêmicos avaliados, tanto nas análises transversais, como nas análises longitudinais dos dados.

As reduções médias dos níveis de hemoglobina glicada (0,015%) e de proteína C-reativa (0,737 mg/L) encontradas na população estudada não são atribuíveis ao tratamento periodontal realizado.

## 8. REFERÊNCIAS

- 1 Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti A. Principles of periodontology. *Periodontology*. 2000. 2013; 61: 16-53
- 2 Dias LZS, Piol SAC, Almeida CSL. Atual Classificação das doenças periodontais. *UFES Rev. Odontol*. 2006; 8 (2): 59-65.
- 3 Williams RC. Periodontal Disease. *N Engl J Med*. 1990; 322 (6): 373-382.
- 4 Sanz M, Winkelhoff AJ. Periodontal infections: understanding the complexity – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2011; 38 (Suppl 11): 3-6.
- 5 Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Annals of Periodontology*. 1998; 3 (1): 108-120.
- 6 Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases *Periodontol 2000*. 1994; 5:78-111.
- 7 Chapple L, Genco R. and a behalf of working group 2 of the joint EFP/AAP Workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*. 2013; 40 (Suppl. 14): S106-S112.
- 8 Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*. 2006; 77 (10): 1635-1642.
- 9 Slots J. Periodontology: past, present, perspectives. *Periodontology 2000*. 2013; 62 (1): 7-19.
- 10 Gemmell E, Seymour G. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2004; 35: 21-41.

- 11 Southerland JH, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S. Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontology* 2000. 2006; 40: 130-143.
- 12 Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. A randomized controlled Trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycaemic control. *J Clin Periodontol*. 2011; 38 (2): 142-147.
- 12 Neely AL, Holford TR, Loe H, Anerud A, Boysen H. The natural History of periodontal disease in man. Risk factors for progression of attachment loss in individuals receiving no oral health care. *J Periodontol*. 2001; 72: 1006-1015.
- 14 Alves C, Andion J, Brandão M, Menezes R. Mecanismos Patogênicos da Doença Periodontal Associada ao Diabetes Melito. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51 (7): 1050-1057.
- 15 Jonietz E. Pathology: Cause and effect. *Nature*. 2012; 485 (7398): S10-S11. In: Brody, H. *Diabetes*. *Nature*. 2012; 485.
- 16 Khader Y, Habashneh R, AL Malalheh M, Bataineh A. The effect of full-mouth tooth extraction on glycemic control among patients with type 2 diabetes requiring extraction of all remaining teeth: a randomized clinical trial. *J Periodont Res*. 2010; 45: 741-747.
- 17 Lalla E. Periodontal infections and diabetes mellitus: when will the puzzle be complete?. *J Clin Periodontol*. 2007; 34 (11): 913-916.
- 18 Demmer R, Squillaro A, Papapanou P, Rosenbaum M, Friedewald W, Jacobs JRD, Desvarieux M. Periodontal Infection, Systemic Inflammation, and Insulin Resistance – Results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Diabetes Care*. 2012; 35: 2235-2242.

- 19 Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010; 4. [Atualização (Simpson *et al.* 2013; 10. Disponível em <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviewsemfn=2803eid=CD004714elang=ptedblang=elib=COCeprint=yes>].
- 20 Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2013; 40 (Suppl. 14): S153-S163.
- 21 Taylor J, Preshaw P, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol.* 2013; 40 (Suppl. 14): S113-S134.
- 22 Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A Systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008; 35: 277-290.
- 23 Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol.* 2009; 36 (6): 458-467.
- 24 Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet F, Dijkstra P, Brabander E, Gerstenbluth I, Vissink A. Dose-response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *J Clin Periodontol.* 2009; 36 (4): 295-300.
- 25 Feres M, Figueiredo LC. Da infecção focal à medicina periodontal. *Rev Periodontia.* 2007; 17 (2): 14-20.
- 26 Kornman K. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol.* 2008; 79 (8): 1560-1568.
- 26 Løe H, Theilade E, Jensen S. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965; 36: 177-187.

- 27 Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol.* 1986; 13: 431-445.
- 28 Loe H, Anerud A, Boysen H, Smith M. The Natural History of Periodontal Disease in Man – The rate of Periodontal Destruction Before 40 Years of Age. *J. Periodontol.* 1978; 49 (12): 607-620.
- 29 D’Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley J. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Clin Periodontol.* 2013; 40 (Suppl. 14): S85-S105.
- 30 Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *J Periodontol.* 2012; 83: 3-10.
- 31 Belibasakis GN, Bostanci N. The RANK-LOPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol.* 2012; 39: 239-248.
- 32 Bostanci N, Saygan B, Emingil G, Atilla G, Belibasakis GN. Effect of periodontal treatment on receptor activator of NF-kB ligand and osteoprotegerin levels and relative ratio in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 2011; 38: 428-433.
- 33 Yuan H, Gupte R, Zelkha S, Amar S. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand antagonists inhibit tissue inflammation and bone loss in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2011; 38: 1029-1036.
- 34 Ebersole J, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology 2000.* 2000; 23: 19-49.
- 35 Kao PC, Shiesg SC, Wu TJ. Serum C-reactive protein as a marker for wellness assessment. *Ann Clin Lab Sci.* 2006 Spring;36(2):163-9.

- 36 Thompson D, Pepys M, Wood S. The Physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999; 7 (2): 169-177.
- 37 Slade G, Offenbacher S, Beck J, Heiss G, Pankow J. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res*. 2000; 79 (1):49-57.
- 38 Pepys M. C-reactive protein fifty years on. *The Lancet*. 1981; 21: 653-657.
- 39 Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003; 111 (12): 1805-1812.
- 40 Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279 (47): 48487-48490.
- 41 Dhingra K, Vandana KL. Indices for measuring periodontitis: a literature review. *Int Dent J*. 2011; 61: 76-84.
- 42 Hujoel P, Bollen AM, Schork A. Quantification of periodontal attachment at single-rooted teeth. *J Clin Periodontol*. 1989;16 (4): 224-228.
- 43 Hujoel PP, Bollen AM, Derouen TA. Quantification of periodontal attachment at multi-rooted teeth. *J Clin Periodontol*. 1992; 19 (3): 193-196.
- 44 Theil EM, Heaney TG. The validity of periodontal probing as a method of measuring loss of attachment. *J Clin Periodontol*. 1991; 18 (9): 648 - 653.
- 45 Hujoel PP. A meta-analysis of normal ranges for root surface areas of the permanent dentition. *J Clin Periodontol*. 1994; 21 (4): 225-229.
- 46 Klock KS, Gjerdet NR, Haugejorden O. Periodontal attachment loss assessed by linear and area measurements in vitro. *J Clin Periodontol*. 1993; 20: 443-447

- 47 Nesse W, Abbas F, Ploeg I, Spijkervet F, Dijkstra P, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*. 2008; 35: 668-673.
- 48 Despeignes JR. Variation in the área of intraperiodontal surface of human tooth roots in relation to their depth: Thesis – Paris 1970. *J. Periodont*. 1979; 50: 12: 630-635.
- 49 Hujoel PP, White BA, García RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontal Res*. 2001; 36 (1): 48-55.
- 50 Leblebicioglu B, Connors J, Mariotti A. Principles of endocrinology. *Periodontology* 2000; 61: 54-68.
- 51 Szabat M, Jynn FC, Hoffman BG, Kieffer TJ, Allan DW, Johnson JD. Maintenance of b-cell maturity and plasticity in the adult pancreas developmental biology concepts in adult physiology. *Diabetes*. 2012; 61: 1365-1371.
- 52 Felig P, Wahren J, Sherwin R, Hendler R. Insulin, glucagon and somatostatin in normal physiology and diabetes mellitus. *Diabetes*. 1976; 12: 1091-1099.
- 53 Hua Q. Insulin: a small protein with a long journey. *Protein Cell*. 2010; 1(6): 537-551.
- 54 Rasmussen H, Zawalich KC, Ganesan S, Calle R. Physiology and pathophysiology of insulin secretion. *Diabetes Care*. 1990; 13 (6): 655-666
- 55 Bloomgarden ZT. Insulin resistance concepts. *Diabetes Care*. 2007; 30 (5): 1320-1326.
- 56 Jimenez M, Hu FB, Marino M, Li Y, Joshipura KJ. Type 2 diabetes mellitus and 20 year incidence of periodontitis and tooth loss. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 98: 494-500.
- 57 World Health Organization (2013). Fact Sheet 312. Diabetes. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>.

- 58 Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94: 311-321. Disponível em [http://www.idf.org/sites/default/files/5E\\_IDFAtlasPoster\\_2012\\_EN.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/5E_IDFAtlasPoster_2012_EN.pdf) [acessado em 01/09/2013].
- 59 Schwarz PEH, Gallein G, Ebermann D, Müller A, Lindner A, Rothe U, Nebel IT, Müller G. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 100: 11-18.
- 60 Nichols GA, Vupputuri S, Lau H. Medical care costs associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2011; 34: 2374-2378.
- 61 Sacks D, Arnold M, Bakris G, Bruns D, Horvath A, Kirkman M, Lernmark A, Metzger B, Nathan D. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011; 48 (3): 63-99.
- 62 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2013. 2013; 36 (1): S11-S66.
- 63 Gale E. Is type 2 diabetes a category error? *The Lancet.* 2013; 381: 1956-1957.
- 64 King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol.* 2008; 79 (Suppl 8): 1527-1534.
- 65 Tabák A, Herder C, Rathmann W, Brunner E, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet.* 2012; 379: 2279-2290.
- 66 Lenters-Westra E, Schindhelm RK, Bilo HJ, Slingerland RJ. Haemoglobin A1c: Historical overview and current concepts. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 99: 75-84.
- 67 Unnikrishnan AG, Bhattacharyya A, Baruah MP, Sinha B, Dharmalingam M, Rao PV. Importance of achieving the composite endpoints in diabetes. *Indian J Endocrinol and Metabolism.* 2013; 17 (5): 835-843.

- 68 Pimazoni Netto A, Andriolo A, Fraige Filho F, Tambascia M, Gomes M, Melo M, Numita M, Lyra R, Cavalcanti S. Grupo interdisciplinar de padronização da Hemoglobina Glicada – A1C. Atualização sobre Hemoglobina Glicada (A1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico de diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. Posicionamento Oficial. Sociedade Brasileira de Diabetes. 3 Ed. São Paulo, 2009.
- 69 Lalla E, Lamster I, Drury S, Fu C, Schmidt A. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontology 2000*. 2000; 23: 50-62.
- 69 Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol*. 1998; 3: 30-39.
- 70 Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1990; 13: 836-40.
- 71 Loe H. Periodontal Disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993; 16 (suppl. 1): 329-334.
- 72 Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol*. 1998; 69: 76-83.
- 73 Novaes JR AB, Gutierrez FG, Novaes AB. Periodontal disease in type II non-insulin-dependent diabetes mellitus patients (NIDDM). Part I - probing pocket depth and clinical attachment. *Braz Dent J*. 1996; 7(2): 65-73.
- 74 Karima M, Kantarci A, Ohira T, Hasturk H, Jones V, Ham BH, Malabanan A, Trackman P, Badwey J, Van Dyke T. Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2005; 78: 862-870.

- 75 Kentner AC, Pittman QJ. Minireview: early-life programming by inflammation of the neuroendocrine system. *Endocrinology*. 2010; 151 (10): 4602-4606.
- 76 Tricco A, Ivers N, Grimshaw J, Moher D, Turner L, Galipeau J, Halperin I, Vachon B, Ramsay T, Manns B, Tonelli M, Shojania K. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2012; 379 (9833): 2252-2261.
- 77 Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jone JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis of intervention studies. *Journal of Dental Research*. 2005; 84 (12): 1154-1159.
- 78 Darré L, Vergner JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes and Metabolism*. 2008; 34 (5): 497-506.
- 79 Teeuw W, Gerdes V, Loss B. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010; 33: 421-427.
- 80 Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiyama H, Inagaki K, Kikuchi T, Noguchi T, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Nakamura N, Kanamura N, Inoue S, Ishikawa I.; Izumi Y. Multi-center intervention study on glycohemoglobin (A1C) and serum, high-sensitivity (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2009; 83: 308-315.
- 81 SAÚDE, CN. Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde. Disponível em: [conselho.saude.gov.br/resolucoes/1996/reso196.doc](http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/1996/reso196.doc)
- 82 SAÚDE, CN. Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
- 83 CFO. Resolução do Conselho Federal de Odontologia N. 118/2012
- 84 Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB *Delineando a Pesquisa Clínica – Uma abordagem epidemiológica*. 3 ed. Artmed. 2008.

- 85 Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*. 1975; 25: 229-35.
- 86 Fausto M, Carneiro M, Antunes C, Pinto J, Colosimo E. Mixed linear regression model for longitudinal data: application to an unbalanced anthropometric data set. *Cadernos de Saúde Pública*. 2008; 24 (3): 513-524.
- 87 Neuhaus J, Kalbfleisch J. Between- and within- cluster covariate effects in the analysis of clustered data. *Biometrics*. 1998; 54 (2): 638-645.
- 88 Susanto H, Nesse W, Dijkstra PU, Hoedemaker E, Reenen YH, Agustina D, Vissink A, Abbas F. Periodontal inflamed surface area and C-reactive protein as predictors of HbA1c: a study in Indonesia. *Clin Oral Invertig* 2012; 16 (4): 1237-1242.
- 89 SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009. 2009; 3: 400p.
- 90 Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth G, Papapanou P, Greenberg S. Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor- $\alpha$  secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *J Periodont Res*. 2007; 42: 274-282.

## 9. APÊNDICES

### 9.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(A) senhor(a) \_\_\_\_\_ está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa “Análise da relação entre o grau de inflamação gengival e níveis de Hemoglobina Glicada (A1C) e Proteína C Reativa (PCR) em pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* tipo 2 antes e após a terapia periodontal”, sob a responsabilidade da pesquisadora Danuza Gonçalves de Souza, cirurgiã-dentista do HUB.

O objetivo desta pesquisa é avaliar se existe uma relação entre o grau de inflamação gengival (sangramento gengival) e o índice que mede o controle da glicemia nos últimos 3 meses (A1C) e um marcador inflamatório (PCR) no sangue. Para quantificar o grau de inflamação gengival, será feito um exame de sondagem periodontal que utiliza um instrumento milimetrado, o qual será introduzido no espaço existente entre a gengiva e o dente. Este exame não provoca dor, somente um leve incômodo passageiro. Para avaliar os níveis de A1C e de PCR, será realizada uma coleta de sangue, procedimento que pode provocar uma dor transitória, normalmente de baixa intensidade.

Além desses exames, também deverão ser realizadas aberturas de prontuários médico (caso ainda não o tenha) e odontológico para que se possibilite o tratamento e o acompanhamento do paciente no HUB. Todos os pacientes receberão tratamento periodontal e remoção de focos infecciosos de origem bucal. Caso haja alterações nos exames de sangue, o paciente será avaliado pela equipe de profissionais do Ambulatório de Diabetes do Serviço de Endocrinologia do HUB. Todos os resultados de exames e o curso do tratamento periodontal serão de conhecimento do paciente. O tratamento periodontal e os exames de sangue não acarretam em risco à vida do paciente.

**Ao paciente será resguardado o direito de não participar da pesquisa ou desistir a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ao andamento do tratamento e acompanhamento periodontal.**

Os dados colhidos durante a pesquisa serão apresentados como dissertação de mestrado e poderão ser publicados em periódicos especializados na área de Ciências da Saúde, respeitando o sigilo e a privacidade dos participantes da pesquisa.

Você receberá uma cópia deste termo, em que consta o telefone e o endereço eletrônico da pesquisadora, podendo tirar dúvidas e obter informações do projeto e de sua participação. Além disso, você poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – Telefone: 3107-1918.

Obrigada!

**Danuza Gonçalves de Souza**

Telefones: 3448-5018 / 9968-1396

danuza@unb.br

Brasília, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura da pesquisadora responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) participante da pesquisa

## 9.2 FICHA COMPLEMENTAR DE EXAME CLÍNICO PARA PESQUISA

### QUESTIONÁRIO PARA PESQUISA

- Nome: \_\_\_\_\_
- Prontuário: \_\_\_\_\_ - Registro HUB: \_\_\_\_\_ - SUS: \_\_\_\_\_
- Data de Nascimento: \_\_\_\_\_ - Sexo: ( ) Fem. ( ) Masc.
- Tempo de diagnóstico do diabetes: \_\_\_\_\_
- Medicamentos em uso para o diabetes: \_\_\_\_\_
  - Há quanto tempo com a mesma medicação: \_\_\_\_\_
- Faz algum acompanhamento nutricional? ( ) não ( ) sim
- Houve alteração na dieta (prescrita ou não) nos últimos 3 meses? ( ) não ( ) sim
- Peso estimado: \_\_\_\_\_ Altura estimada: \_\_\_\_\_
- Já teve anemia? ( ) não ( ) sim - Já teve carência vitamínica? ( ) não ( ) sim
- Data da última ida ao dentista: \_\_\_\_\_ -Fez tratamento periodontal? ( ) não ( ) sim
- Fuma? ( ) não ( ) sim
- Toma bebida alcoólica? ( ) não ( ) sim / Frequência? \_\_\_\_\_
- Tendência à hemorragia? ( ) não ( ) sim
- Usa AAS? ( ) não ( ) sim - Usa Opióides? ( ) não ( ) sim
- Usou antibióticos nos últimos 30 dias? ( ) não ( ) sim
- Usou anti-inflamatórios nos últimos 30 dias? ( ) não ( ) sim
- Histórico de neoplasias? ( ) não ( ) sim
- Quadro de imunossupressão (HIV, transplantes)? ( ) não ( ) sim
- Gestante? ( ) não ( ) sim - Amamentando? ( ) não ( ) sim

### 9.3 PERIOGRAMA

Paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ( ) Inicial ( ) 1º Controle ( ) 2º Controle

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
V																	V PS
P																	P
L																	L
V																	V PS
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
V																	V LGM
P																	P
L																	L
V																	V LGM
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
V																	V IG •
P																	P
L																	L
V																	V IG •
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
V																	V IP +
P																	P
L																	L
V																	V IP +
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

## 9.4 PLANILHAS COM DADOS COLETADOS NA PESQUISA

Paciente	Gên.	Idade	IMC	Fuma	Diag. DM2	Colest. Tot.	HDL	LDL	VLDL	Triglic.	N. dentes (I)	N. dentes (F)	N. dentes (Δ)
1	F	74	21,42	0	50	178	50	111	17	84	9	9	0
2	F	66	30,33	0	17	183	31	119	33	167	3	2	-1
3	F	58	32,46	0	23	141	40	80	21	107	20	20	0
4	M	74	21,81	0	8	173	51	109	13	67	14	14	0
5	M	54	24,44	0	1	149	49	86	14	68	14	14	0
6	M	51	32,69	0	8	222	34	137	51	257	22	21	-1
7	M	58	23,51	0	15	162	29	109	24	122	18	18	0
8	M	44	33,47	0	9	136	28	80	28	139	24	23	-1
9	F	64	24,65	0	20	214	53	126	35	174	9	9	0
10	F	69	26,65	0	25	226	31	148	47	237	18	18	0
11	M	60	25,76	0	17	171	35	106	30	151	16	16	0
12	F	42	40,2	2	0,75	235	50	156	29	146	27	27	0
13	F	43	30,29	0	15	202	51	119	32	162	20	18	-2
14	F	56	36,57	0	13	193	48	85	60	299	27	27	0
15	F	59	35,37	0	7	196	52	123	21	107	14	14	0
16	F	45	29,9	0	10	168	38	103	27	137	22	22	0
17	M	59	28,9	0	18	125	47	69	9	43	16	14	-2
18	F	50	24,03	0	18	165	62	86	17	84	14	13	-1
19	M	44	31,07	0	2	169	73	78	18	90	16	16	0
20	F	44	30,85	0	18	224	50	157	17	84	17	17	0
21	F	60	30,06	0	1	160	43	84	33	164	5	0	-5
22	M	61	23,3	0	17	125	45	73	7	36	18	12	-6
23	M	68	25,03	0	20	187	38	117	32	160	17	17	0
24	F	60	29,04	0	12	158	32	83	43	215	22	22	0
25	F	37	24,97	0	1	224	42	163	19	93	31	31	0
26	F	49	28,4	0	4	195	38	98	59	295	25	25	0
27	M	51	29,64	15	4	274	40	N/C	N/C	520	28	28	0
<b>MÉDIA</b>	11=M	55,55 6	28,696 7		13,10185 2	183,5185 2	43,703 7	107,8 8	28,30 8	155,8519	18	17,2962963	0,70370370 4
<b>DesvPad</b>	17=F	10,07	4,6594 9		10,41223 8	36,12304 9	10,476 4	27,63 7	14,30 5	101,2448	6,81062518 3	7,37362667 7	1,51441318 5
<b>UNIDAD</b>					anos	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL			



Paciente	A1C (I)	A1C (F)	A1C ( $\Delta$ )	PCR (I)	PCR (F)	PCR ( $\Delta$ )	antibiótico	anti-inflam.	hemácias	hemoglobina	hematócrito	leucócitos
1	7,3	7,5	0,2	0,0797	0,04	-0,0397	N	N	4,3	13,6	39,8	5840
2	6,8	6,7	-0,1	0,352	0,406	0,054	N	N	4,4	12,7	38,1	9230
3	9,3	9,1	-0,2	1,77	1,61	-0,16	N	N	4,6	14,1	42,5	9780
4	5,7	5,6	-0,1	0,084	0,1	0,016	N	N	4	13,3	38,8	3370
5	5,6	5,4	-0,2	0,084	0,1	0,016	N	N	4,7	14,3	41,8	9440
6	8,5	7,7	-0,8	0,263	0,107	-0,156	N	N	5,2	15,8	44,9	6770
7	9,9	10,3	0,4	0,084	0,919	0,835	N	N	5,3	15,9	46,2	4860
8	11,9	12,2	0,3	0,316	0,258	-0,058	N	N	5,2	14,2	42,6	5880
9	5,8	5,9	0,1	0,824	0,137	-0,687	N	N	4,3	12,4	37,8	7281
10	6,9	6,9	0	0,0836	0,0836	0	N	N	4,8	15	43,4	5960
11	6,6	7,5	0,9	0,148	0,0836	-0,0644	30d	N	4,9	14,9	42,4	5041
12	6,1	6,5	0,4	0,0413	0,155	0,1137	N	N	4,8	13,8	41,5	8491
13	12,6	12,1	-0,5	0,351	0,472	0,121	N	N	4,6	14,3	41,4	5721
14	7,8	8,3	0,5	0,454	0,429	-0,025	20d	20d	5,1	14,5	43,4	10680
15	6,2	5,9	-0,3	0,0966	0,11	0,0134	N	N	4,5	13,1	38,7	5528
16	10,1	10,7	0,6	0,866	0,501	-0,365	N	N	5,5	14,9	42,8	6163
17	9,1	9,7	0,6	0,263	0,102	-0,161	N	S	4,9	14,8	45,1	7428
18	6,8	6,1	-0,7	0,0836	0,27	0,1864	N	N	4,8	13,5	40,5	7055
19	6,8	7,2	0,4	0,218	0,307	0,089	N	N	4,8	14,9	42,9	7465
20	9,3	9,1	-0,2	0,498	0,68	0,182	N	N	4,6	11,6	36,2	3862
21	7,3	6,8	-0,5	0,134	0,0836	-0,0504	N	N	4,8	14,7	43,7	10260
22	9,4	8,7	-0,7	0,0836	0,0836	0	20d	20d	4,4	14,1	40,7	7376
23	7,4	7,6	0,2	0,0836	0,0836	0	N	N	4,8	14,9	46	9245
24	8,8	8	-0,8	2,4	0,198	-2,202	N	N	4	11,5	34,3	7450
25	9,6	10	0,4	0,422	0,6	0,178	N	N	5	15,4	45,3	10020
26	15,1	14,5	-0,6	1,09	1,24	0,15	N	N	4,8	13,9	42,4	10600
27	5,4	5,7	0,3	0,122	0,146	0,024	N	N	5,8	16,6	50,4	6995
<b>MÉDIA</b>	8,225926	8,211111	0,014815	0,418333	0,3446296	-0,073704			4,774074	14,1740741	41,9851852	7325,5926
<b>DesvPad</b>	2,33528	2,288657	0,481747	0,557161	0,384311	0,4904624			0,416573	1,21895056	3,38908925	2055,1094
<b>UNIDAD</b>	%	%	%	mg/dL	mg/dL	mg/dL			milhões/mm <sup>3</sup>	g/dL	%	/mm <sup>3</sup>

Paciente	creatinina	TGO	TGP	Bilirr. Tot.	Bilirr. Dir.	Bilirr. Ind.	Ferro	TSH	PISA/PESA (I)	PISA/PESA (F)	Início Tto.	Final Tto.	Tempo
1	0,8	14	11	0,55	0,22	0,33	116	0,392	27,65015%	17,72521%	21/12/2012	07/02/2013	48
2	0,7	13	13	0,7	0,23	0,47	49	1,83	25,29370%	16,64493%	03/12/2012	21/12/2012	18
3	0,9	17	19	0,39	0,17	0,22	68	3,64	70,28635%	51,28008%	25/02/2013	05/04/2013	39
4	0,9	24	18	0,73	0,27	0,46	111	2,76	36,25400%	9,39506%	27/02/2013	19/07/2013	142
5	1	19	16	0,71	0,3	0,41	83	2,96	65,29280%	33,95509%	14/03/2013	09/05/2013	56
6	0,7	19	22	0,39	0,13	0,26	71	1,27	62,49175%	39,09988%	13/03/2013	30/04/2013	48
7	X	20	24	0,58	0,2	0,38	107	1,78	43,94040%	13,03392%	27/03/2013	06/05/2013	40
8	0,8	25	30	0,71	0,26	0,45	86	1,6	91,56826%	48,47839%	29/04/2013	20/08/2013	113
9	0,9	15	9	0,29	0,12	0,17	50	3,66	54,95393%	34,61682%	17/05/2013	03/07/2013	47
10	2,3	37	39	0,62	0,18	0,44	93	3,69	52,10181%	17,74285%	17/04/2013	04/09/2013	140
11	1	16	10	0,65	0,22	0,43	104	6,3	25,49384%	7,53617%	02/05/2013	05/07/2013	64
12	0,7	16	16	0,33	0,09	0,24	63	0,674	80,50947%	30,31656%	08/05/2013	20/08/2013	104
13	0,8	12	9	0,93	0,29	0,64	84	1,43	58,06133%	32,57296%	14/05/2013	25/07/2013	72
14	1	25	35	0,85	0,23	0,62	84	0,964	18,64437%	13,18570%	15/05/2013	26/08/2013	103
15	0,8	15	18	0,56	0,18	0,38	90	1,09	66,37369%	29,14664%	29/05/2013	30/07/2013	62
16	0,7	39	55	1,6	0,49	1,11	132	1,34	69,41389%	28,29827%	29/05/2013	19/08/2013	82
17	0,9	18	15	1,47	0,58	0,89	90	1,31	15,46020%	0,00000%	24/05/2013	05/09/2013	104
18	0,8	17	21	0,85	0,3	0,55	84	4,22	43,78042%	10,37010%	03/07/2013	24/07/2013	21
19	0,7	28	27	2,95	0,96	1,99	158	1,16	88,92668%	34,86788%	04/07/2013	05/09/2013	63
20	0,9	12	12	0,36	0,13	0,23	60	3,04	67,00016%	35,45074%	16/07/2013	17/08/2013	32
21	0,9	26	34	0,51	0,13	0,38	163	2,87	100,00000%	0,00000%	05/07/2013	21/08/2013	47
22	0,9	16	9	0,59	0,26	0,33	155	3,23	33,11198%	13,57294%	03/07/2013	06/09/2013	65
23	1,1	25	27	0,75	0,26	0,49	138	2,92	30,87588%	18,99901%	01/08/2013	09/09/2013	39
24	1,4	17	15	0,19	0,09	0,1	66	2,32	49,83371%	16,92554%	18/06/2013	05/09/2013	79
25	0,8	15	10	0,58	0,2	0,38	98	3,99	74,61419%	36,03688%	24/07/2013	04/09/2013	42
26	0,8	41	55	0,47	0,16	0,31	93	3,26	70,92846%	39,71134%	16/08/2013	04/09/2013	19
27	0,8	39	31	0,46	0,11	0,35	164	0,933	41,32158%	20,66598%	15/08/2013	03/09/2013	19
<b>MÉDIA</b>													
<b>DesvPad</b>	0,923077	21,481	22,22	0,73222	0,25037	0,481852	98,52	2,394	54,22900%	24,06033%			63,259259
<b>UNIDADE</b>	0,319133	8,6663	12,84	0,54244	0,17982	0,367581	33,94	1,372	23,15640%	13,82487%			35,131175
	mg/dL	U/L	U/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	µg/dL	µUI/mL	%	%			

## 10. ANEXOS

### 10.1 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



**Universidade de Brasília**

Faculdade de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos  CEP-FM

#### ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

**Registro do projeto:** CEP/FM 043/2012.

**Título:** "Análise da relação entre o grau de inflamação gengival e níveis de Hemoglobina Glicada (A1C) e Proteína C Reativa (PCR) em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 antes e após a terapia periodontal".

**Pesquisador responsável:** Danuza Gonçalves de Souza.

**Documentos analisados:** Folha de rosto, carta de encaminhamento assinada por todos os pesquisadores, projeto de pesquisa em português, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, *curriculum vitae* do pesquisador principal e dos demais pesquisadores participantes, orçamento do projeto de pesquisa, cronograma, bibliografia pertinente.

**Data de entrada:** 25/04/2012.

**Data da primeira avaliação:** 04/07/2012.

**Proposição do(a) Relator(a):**

Aprovação

Reencaminhar ao pesquisador responsável para atendimento de pendências

Não aprovação

**Data do parecer final do(a) Relator(a):** 31/10/2012.

Aprovação

Não aprovação

**Data da análise pelo CEP-FM/UnB:** 31/10/2012.

#### PARECER

Com base na Resolução CNS/MS n.º 196/96 e resoluções posteriores que regulamentam a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, em sua Reunião Ordinária, realizada em 31/10/2012, decidiu **aprovar**, de acordo com o parecer do(a) Relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado quanto aos seus aspectos éticos.

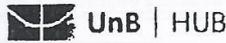
**Observações:**

1. Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP-FM/UnB antes de serem implementadas.
2. Os pesquisadores devem apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM, estando o primeiro previsto para 05/05/2013.

Brasília-DF, 01/11/2012

  
Prof.ª Dr.ª Elaine Maria de Oliveira Alves<sup>1</sup>  
Coordenadora do CEP-FM/UnB

10.2 FICHA DE EXAME CLÍNICO PADRÃO DA DIVISÃO DE ODONTOLOGIA DO HUB



Fundação Universidade de Brasília  
 Hospital Universitário de Brasília  
 Divisão de Odontologia

Nº do Prontuário: \_\_\_\_\_

**PRONTUÁRIO CLÍNICO**  
**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O presente documento é firmado entre o Departamento de Odontologia da Universidade de Brasília e o(a) Senhor(a) \_\_\_\_\_

Neste documento o(a) paciente acima citado(a) declara que todas as informações prestadas são verdadeiras e que está consciente e devidamente informado(a) que será atendido por estudantes de Odontologia da UnB, sob a supervisão de seus professores. O(a) paciente declara ainda, que foi devidamente esclarecido(a) e concorda cõa a realização de um prontuário clínico com seus dados pessoais e informações pertinentes, exames clínicos, exames radiográficos e de laboratório, diagnóstico e plano de tratamento. O(a) paciente declara estar ciente que o diagnóstico, plano de tratamento, eventuais riscos e possíveis efeitos indesejados lhe serão apresentados.

Assinatura do paciente: \_\_\_\_\_

O(a) paciente concorda que a Universidade utilize as informações e dados referentes ao seu caso, mantidos a privacidade e o sigilo, para fins de estudo e aprendizado, apresentação em congressos, publicações em livros e revistas e outras atividades científicas tanto no país como no exterior, respeitada a legislação vigente.

Paciente ou responsável legal: \_\_\_\_\_

Aluno: \_\_\_\_\_

Professor/ C. Dentista: \_\_\_\_\_

Brasília, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

**Identificação do Paciente:**

Nome: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_  
 Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ Expedição: \_\_\_\_\_ Gênero: M / F  
 Pai: \_\_\_\_\_ Mãe: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Cidade: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_  
 Ocupação: \_\_\_\_\_ Fones de Contato: \_\_\_\_\_ Nacionalidade: \_\_\_\_\_  
 Responsável: \_\_\_\_\_

**Exame Clínico: anamnese e exame físico**

1. Queixa principal: \_\_\_\_\_

2. História da Doença Atual: \_\_\_\_\_

3. Antecedentes Familiares: \_\_\_\_\_

4. Questionário de saúde	Sim	Não	Discriminação
Está sob tratamento médico?			
Está tomando algum medicamento?			
Já apresentou alguma reação a penicilina?			
Tem história de alergia?			
Ou teve problemas respiratórios?			
Ou teve doença articular? Artrite, febre reumática			
Ou teve distúrbio sanguíneo? Anemia, hemorragia, leucemia?			
Tem diabetes?			
Tem dores de cabeça frequentemente?			
Tem ou teve doença cardiovascular? Hipertensão? Infarto?			
Tem ou teve hepatite? A? B? C?			
Tomou vacina contra hepatite?			
Está grávida? Em qual período?			

Algum problema renal hepático?				
Já recebeu transfusão de sangue?				
Pressão arterial: / mmHg				
Alcool:	Fumo:	Outros hábitos:		
Alguma condição não questionada:				
Complementação das informações sobre alguma condição relevante:				
<b>5. Exame Físico (sinais vitais, ectoscopia e oroscopia)</b>				
ATM	Linfonodos	Pele		
Simetria facial	Lábios	Glândulas		
Mucosa labial	Mucosa jugal	Região retromolar	Gengiva	
Palato	Língua	Assoalho	Orofaringe	
Descrição da lesão:				
Hipóteses diagnósticas:				