

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - CAMPUS DE  
CASCAVEL  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM BIOCÊNCIAS E  
SAÚDE – NÍVEL MESTRADO

**GISELE TOYAMA**

**AVALIAÇÃO DE DIFERENTES MODALIDADES DE  
TRATAMENTOS EM PACIENTES COM DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 E DOENÇA PERIODONAL**

CASCAVEL-PR  
(fevereiro de 2014)

**GISELE TOYAMA**

**AVALIAÇÃO DE DIFERENTES MODALIDADES DE  
TRATAMENTOS EM PACIENTES COM DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 E DOENÇA PERIODONTAL**

Dissertação apresentada ao Programa De Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Biociências e Saúde – Nível Mestrado, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde.

Área de concentração: processo saúde-doença

ORIENTADORA: Profa. Dra. Patricia Oehlmeyer Nassar

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Carlos Augusto Nassar

CASCADEL-PR

(fevereiro de 2014)

FOLHA DE APROVAÇÃO

GISELE TOYAMA

**AVALIAÇÃO DE DIFERENTES MODALIDADES DE  
TRATAMENTOS EM PACIENTES COM DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 E DOENÇA PERIODONTAL**

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde e aprovada em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Orientadora: Profa. Dra. Patricia Oehlmeyer Nassar  
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE

Prof. Dra. Cláudia Silveira Viera  
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE

Prof. Dra. Daniela Leal Zandim-Barcelos  
Universidade Estadual Paulista – UNESP – Faculdade de  
Odontologia de Araraquara

CASCADEL-PR  
(fevereiro de 2014)

**Dedico este trabalho aos meus pais Lelis e Elza, e ao meu amado  
esposo Ricardo**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a minha orientadora Patrícia O. Nassar que me acolheu como sua orientanda. Obrigada pela sua competência científica, dedicação, paciência e ao apoio incondicional que senti durante este ano que passamos juntas. Muito obrigada.

Agradeço aos meus pais pelo apoio incondicional em mais esse desafio na minha vida.

Ao meu esposo Ricardo pela compreensão e paciência nos momentos que me ausentei para me dedicar ao mestrado.

Ao meu irmão Jeferson e sua esposa Rovana que me orientaram e muito ajudaram na elaboração desta tese.

À minha colega e amiga Francielly Andressa Felipetti que sempre teve disposta a abrir mão de seu tempo livre para me ajudar na pesquisa, muito obrigada.

À Kawana Priscila Bertoldo pela sua dedicação na realização da pesquisa.

Ao professor Carlos Augusto Nassar pela ajuda imprescindível.

Ao corpo docente do Mestrado em Biociências e Saúde da Unioeste, pela contribuição direta com a minha formação.

À Unioeste pela oportunidade e por ser o meio para a realização deste trabalho.

Aos meus colegas da turma do Mestrado em Biociências e Saúde.

Agradeço a confiança dos pacientes que participaram das pesquisas.

Enfim, à todos que de alguma forma, direta ou indiretamente contribuíram para a execução deste trabalho, meu sincero e imenso agradecimento. Muito obrigada.

## RESUMO GERAL

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a doença periodontal possuem entre si uma relação íntima. O diabetes é um fator de risco para periodontite, assim como, a periodontite aumenta a hiperglicemia. O tratamento da periodontite pode melhorar o controle glicêmico, entretanto, não existe consenso de qual tratamento periodontal é o melhor em diabéticos. **Objetivo:** Avaliar diferentes modalidades de tratamento periodontal em diabéticos. **Metodologia:** Foram realizadas duas pesquisas, na primeira, foram selecionados 40 pacientes com DM2, e estes divididos em dois grupos: Grupo 1: Controle mecânico + Tratamento periodontal básico; Grupo 2: Controle mecânico + Tratamento periodontal básico + Doxiciclina 100 mg via oral por 14 dias. No primeiro artigo foram realizadas análises aos 0, 3 e 6 meses, incluindo Profundidade de sondagem, Nível de inserção clínica e Sangramento a sondagem, juntamente com a avaliação de hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia em jejum (GJ) e análise microbiológica. No artigo 2, foram realizadas as análises clínicas e a análise da expressão das isoformas da interleucina IL1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Na segunda pesquisa foram selecionados 20 pacientes com DM2, os quais foram divididos em dois grupos: Grupo 1: Tratamento periodontal básico (RAR) + Controle mecânico (Técnica de Bass + fio dental); Grupo 2: Tratamento periodontal básico (Desinfecção Total de Boca em Estágio Único - DBEU) + controle mecânico (Técnica de Bass + fio dental). Nesta pesquisa as análises também foram realizadas aos 0, 3 e 6 meses, com avaliação clínica periodontal e a avaliação de HbA1c e GJ. A expressão das isoformas de IL-1 $\beta$  foram analisadas no início e após 6 meses. **Resultados:** No primeiro artigo, houve uma melhora de todos os parâmetros clínicos periodontais e dos níveis de HbA1c em ambos os grupos tratados após 6 meses. No grupo que usou doxiciclina, houve uma melhora mais expressiva do índice gengival e da HbA1c, bem como uma quantidade menor de microrganismos Gram-. O segundo artigo evidenciou uma expressão significativamente menor de IL-1 $\beta$  no fluido crevicular gengival dos pacientes em uso de doxiciclina ao final do experimento. Na segunda pesquisa, após 6 meses, houve uma melhora da GJ, dos parâmetros clínicos periodontais e da quantidade de fluido crevicular gengival em ambos os grupos. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa na expressão de IL-1 $\beta$  após 180 dias. **Conclusão:** Foi possível observar que a terapia periodontal básica associada ao uso de doxiciclina é mais eficiente para o controle clínico, glicêmico e microbiológico de pacientes portadores de DM2 e doença periodontal, bem como na menor expressão de IL-1 $\beta$  no fluido crevicular gengival destes pacientes. Quando comparado os tipos de tratamento periodontal, foi possível observar que o tratamento periodontal convencional é superior à desinfecção total em estágio único, tanto em relação ao controle glicêmico, quanto em relação aos parâmetros periodontais de sangramento a sondagem e área de fluido gengival, bem como em relação a variação dos valores de expressão de IL-1 $\beta$ ,

apesar de não haver diferença significativa entre os valores iniciais e finais em cada grupo.

**Palavras-chaves: Diabetes Mellitus, Periodontite, Doxíciclina, Desinfecção total de boca em estágio único, controle glicêmico**

## GENERAL ABSTRACT

Type 2 diabetes (DM2) and periodontal disease are closely related. DM2 is a risk factor for periodontal disease whereas periodontitis increases hyperglycemia. Although it is known that the treatment of periodontitis improves glycemic control, there is no consensus of what type of treatment is best for diabetics. **Objective:** Evaluate different types of periodontal treatment in diabetics. **Methodology:** Two different researches were performed: 40 patients, aged 30 to 60, who were divided into 2 groups: group 1: controlled mechanical + basic periodontal treatment, Group 2: controlled mechanical + basic periodontal treatment + Doxycycline 100 mg orally for 14 days. In the first study, the analyses were made after 0, 3 and 6 months, including probing depth, level of clinical attachment, bleeding on probing. Glycated hemoglobin (HbA1c), fasting glucose and microbiological analysis (FG) were also taken. In study 2, a clinical analysis and an expression of isoforms of interleukin IL1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) test was performed. 20 patients were selected for the second part of the research. They were divided as follow: 1) Conventional periodontal treatment with scaling and root planning + Mechanical control and group 2) Periodontal Treatment (one-stage full-mouth disinfection) + Mechanical control. In this research, the analysis was performed after 0, 3 and 6 months including clinical evaluation, HbA1c and FG tests. The expression of isoforms of interleukin IL1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) were analyzed in the beginning of the study and after 6 months. **Results:** In the first article, it was shown an improvement in all clinical periodontal parameters evaluated as well as the level of HbA1c in both treated groups after 6 months. In the doxycycline group, there was a greater improvement in gingival index and test of glycated hemoglobin, as well as a smaller amount of Gram-. The second study showed a significant decrease in the expression of IL1- $\beta$  in gingival crevicular fluid in patients in treatment with Doxycycline. In the second research, after 6 months, it was observed better levels of FG, clinical periodontal parameters and gingival crevicular fluid in both groups. Nevertheless, no statistical significance was observed in the expression of IL-1 $\beta$  after 180 days. **Conclusion:** It is suggested that the basic periodontal therapy associated with the use of doxycycline is more efficient for clinical, glycemic and microbiological control in patients with type 2 Diabetes Mellitus with periodontal disease, as well as in the reduction of IL1- $\beta$  in gingival crevicular fluid. When different types of periodontal treatments are compared, it is possible to observe that the conventional periodontal treatment is the first choice in one-stage full-mouth disinfection for both glycemic control and periodontal parameters related to bleeding on probing and gingival crevicular fluid as well as the relation of variation involving the expression of IL1- $\beta$  even in the absence of significant difference among initial and final parameters in each group.

**Keywords: Diabetes, Periodontal disease, Doxycycline, One-stage full-mouth disinfection, Glycemic control**

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	11
1. INTRODUÇÃO GERAL .....	12
2. REVISÃO GERAL DE LITERATURA .....	16
2.1 Processo Saúde-Doença.....	16
2.2 Doença periodontal e sua relação com o diabetes mellitus .....	19
2.3 Tratamento Periodontal Básico e Controle Glicêmico .....	29
3. REFERÊNCIAS .....	34
4. ARTIGO CIENTÍFICO 1 .....	42
4.1 ANEXO A: Normas da revista científica .....	64
5. ARTIGO CIENTÍFICO 2 .....	65
5.1 ANEXO B: Normas da revista científica .....	83
6. ARTIGO CIENTÍFICO 3 .....	86
6.1 ANEXO C – Normas de revista científica.....	98
ANEXO D - Aprovação pelo Comitê de Ética .....	100
ANEXO E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	101
ANEXO F – Instrumento de Coleta de Dados.....	104

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AGE: Produtos finais de glicação avançada
- CAL: Perda de inserção clínica
- DBEU: Desinfecção total da boca em estágio único
- DCNT: Doenças crônicas não transmissíveis
- DM: Diabetes Mellitus
- HbA1c: Hemoglobina glicada A1c
- HPLC: Cromatografia líquida de alta performance
- IL-1 $\beta$ : Interleucina 1 $\beta$
- NI: Nível de inserção clínica
- OMS: Organização Mundial de Saúde
- OPG: Osteoprotegerina
- PCR: Proteína C reativa
- PGE-2: Prostaglandina E2
- PNM: Polimorfonucleares
- PS: Profundidade de sondagem
- RAGE: Receptores dos produtos finais de glicação avançada
- RANK: Receptor do ativador do fator nuclear- $\kappa$ B
- RANKL: Ligantes do receptor do ativador do fator nuclear- $\kappa$ B
- RAR: Raspagem e alisamento radicular
- SS: Sangramento à sondagem
- TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral  $\alpha$

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

O diabetes é um grupo de distúrbios metabólicos que resultam em hiperglicemia crônica. Seu diagnóstico é feito através da dosagem da glicemia de jejum. Se em duas medidas, ela se mantiver acima de 126 mg/dl é diagnosticado diabetes. Este também pode ser diagnosticado em pacientes com sintomas clássicos do diabetes como poliúria, polidipsia e perda ponderal associados a glicemia casual acima de 200 mg/dl ou através da dosagem da glicemia acima de 200 mg/dl após 2 horas da sobrecarga com 75 g de glicose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011).

O controle glicêmico estrito exerce um papel importante na prevenção do surgimento ou da progressão das complicações crônicas do diabetes, conforme evidenciaram os estudos DCCT (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL, 1993) e o UKPDS (UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY, 1998).

Os métodos, para avaliação do controle glicêmico, mais utilizados são as dosagens das glicemias aferidas durante jejum, duas horas após o almoço e a hemoglobina glicada. O termo hemoglobina glicada é utilizado para designar a hemoglobina conjugada à glicose, processo que ocorre de maneira lenta, não enzimática e é diretamente proporcional à glicose no ambiente. A HbA1c é uma das formas da hemoglobina glicada. A dosagem da HbA1c pode ser realizada por diversos métodos, sendo o ideal a cromatografia líquida de alta performance (HPLC). O controle glicêmico recomendado para adultos conforme a sociedade brasileira de diabetes (SBD) é de glicemia jejum entre 70 a 130 mg/dl, glicemia prandial menor que 160 mg/dl e a hemoglobina glicada menor que 7%. O objetivo da hemoglobina glicada deve ser individualizado de acordo com a idade do paciente, suas comorbidades, tempo de diabetes e risco de hipoglicemias (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011).

O diabetes se associa a complicações agudas e crônicas. Entre as complicações crônicas destacam-se a retinopatia, a nefropatia, a neuropatia e as manifestações cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011). Evidências recentes mostram que o diabetes também aumenta o risco para doença periodontal (BASCONES-MARTINEZ, MATE SANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011).

A hiperglicemia é um importante determinante do aumento do risco para doença periodontal. Estudos recentes evidenciaram que hemoglobina glicada elevada se associou com aumento do risco de periodontite grave (BASCONES-MARTINEZ, MATESANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011; PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012).

Quanto a fisiopatogênese, a hiperglicemia leva a formação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) que se ligam aos receptores dos produtos finais de glicação avançada (RAGEs) formando complexos AGE-RAGE no periodonto. Esses complexos AGE-RAGE geram uma ação deletéria ao tecido periodontal, estimulando uma resposta exarcebada do processo inflamatório acarretando grande destruição do tecido conjuntivo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011, BASCONES-MARTINEZ, MATESANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011). Além disto, a hiperglicemia aumenta o estresse oxidativo no tecido periodontal (CHAPPLE, GENCO, 2013).

O diabetes é um fator de risco para periodontite, assim como, a periodontite piora o controle glicêmico (PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012). Estudos recentemente publicados mostraram que a periodontite grave foi associada a um aumento da hemoglobina glicada em pacientes diabéticos (TAYLOR, BURT, BECKER, et al 1996). Além disso, evidências atuais mostram aumento da prevalência e da gravidade das complicações crônicas do diabetes em pacientes com periodontite grave (KARJALAINEN, KNUUTILAM, VON DICKHOFF, et al 1994; MOORE, WEYANT, MONGELLUZZO, et al, 1999; THORTENSSON, KUYLENSTIERNA, HUGOSON, et al 1996; SHULTIS, WEIL, LOOKER, et al, 2007). Até mesmo evidência que a periodontite crônica pode ser um fator diabetogênico (DEMMER, DESVARIEUX, HOLTFRETER, et al, 2010; CHOI, MCKEOWN, MAYER-DAVIS, et al, 2011).

A inflamação é o elo que relaciona a doença periodontal e o diabetes. A periodontite aumenta a concentração de citocinas em pacientes diabéticos contribuindo com a inflamação sistêmica, esta, diminui a sensibilidade à insulina levando a perda do controle glicêmico (BASCONES-MARTINEZ, MATESANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011; SAAD, MACIEL, MENDONÇA, 2007).

Vários estudos atuais tentam responder se o tratamento periodontal teria benefício no controle metabólico de diabéticos. Três metanálises avaliando estudos clínicos, mostraram redução da hemoglobina glicada com o tratamento periodontal em diabéticos (DARRÉ, VERGNES, GOURDY, 2008; TEEUW, GERDES, LOOS, 2010; ENGBRETSON, KOCHER, 2013). Entretanto não existe consenso de qual tratamento periodontal é o melhor em diabéticos (CHAPPLE, GENCO, 2013). Alguns estudos evidenciam benefício do uso de antimicrobianos associados ao tratamento convencional, porém os próprios autores declaram que ainda são necessário mais estudos para elucidar o assunto (KATAGIRI, NITTA, NAGASAWA, et al; 2009; SINGH, KUMAR, KUMAR, et al; 2008; ENGBRETSON, HEY-HADAVI, 2011; MUNENAGA , YAMASHIMA, TANAKA, et al, 2013; BAJAJ, PRADEEP, AGARWAI, et al 2012).

A interdisciplinaridade foi fundamental na elaboração desta pesquisa. Segundo a visão de Siepierski (1998) “é na convivência com especialistas de outras áreas que o cientista submete suas teorias, impregnadas de particularidades de sua área específica, ao crivo da crítica de seus, por assim dizer, primos. Portanto a característica principal da interdisciplinaridade é o conflito e não a harmonia.” (SIEPIERSKI, 1998). O conflito ao que o autor se refere é entendido como advindo do encontro de posições antagônicas, articuladas diante do debate científico (ALVES, BRASILEIRO, BRITO, 2004).

Durante o planejamento e realização desta pesquisa, houve uma integração de duas áreas de atuação em saúde, a medicina e a odontologia. O conhecimento especializado de cada área fundamentou o entendimento do objeto que neste caso foi a relação entre a doença periodontal e o diabetes.

A interdisciplinaridade pretende enquadrar dois polos extremistas, por um lado a especialização extrema por outro lado a generalidade. A superação deste modelo tem como finalidade aprofundar o conhecimento, através de especialistas capazes de dialogar com outros de diferentes áreas (ALVES, BRASILEIRO, BRITO, 2004).

A visão especializada das áreas atuantes nesta pesquisa, tanto a visão médica especializada em endocrinologia quanto a visão odontológica especializada em periodontia, contribuíram para um entendimento integrado do objeto, reflexão sobre os saberes já constituídos, indagações sobre assuntos ainda não bem compreendidos, discussão sobre os objetivos da pesquisa para

assim elaborar um roteiro prático que visa responder aos questionamentos pertinentes.

O resultado desta pesquisa tem aplicabilidade na prática clínica das mais diversas linhas de atuação para promoção à saúde.

Diante do exposto, esta pesquisa visa determinar qual o melhor tratamento para doença periodontal em diabéticos com descontrole glicêmico.

## 2.REVISÃO GERAL DE LITERATURA

### 2.1 Processo Saúde-Doença

Na análise contemporânea da causalidade, a ênfase tem recaído sobre seus condicionantes micro-epidemiológicos ou individuais, pouco sendo dito sobre aqueles a que denominam macro-epidemiológicos ou coletivos. Uma estratégia de intervenção de base individual, busca a caracterização de "grupos de risco" em contraposição a outra de base coletiva a que designa "estratégia populacional" (OLIVEIRA, EGRY, 2000).

Na atualidade ocorre o predomínio do modelo da determinação multicausal, que atribui a gênese da doença a múltiplos fatores interrelacionados em redes de causalidade. Apesar da sua positividade, que lhe vem permitindo manter-se como hegemônico, as insuficiências do modelo multicausal têm levado a limitações. Uma delas diz respeito à impossibilidade de conhecer o peso relativo de cada um dos fatores na determinação do fenômeno. A sua aplicabilidade na formulação de políticas de saúde também esbarra na dificuldade de estabelecer prioridades para a atuação frente a inúmeras opções causais (OLIVEIRA, EGRY, 2000).

As transformações econômicas, políticas, sociais e culturais produzidas pelas sociedades humanas ao longo do tempo modificam as maneiras como sujeitos e coletividades organizam suas vidas e elegem determinados modos de viver (BRASIL, 2008). Assim, tais mudanças facilitam e dificultam o acesso das populações às condições de vida mais favoráveis à saúde e, portanto, repercutem diretamente na alteração dos padrões de adoecimento (BRASIL, 2008; OLIVEIRA, EGRY, 2000). Essas mudanças da vida moderna aumentam a prevalência das Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como doenças crônicas as doenças cardiovasculares (cerebrovasculares, isquêmicas), as neoplasias, as doenças respiratórias crônicas e diabetes mellitus. A OMS também inclui nesse rol aquelas doenças que contribuem para o sofrimento dos indivíduos, das famílias e da sociedade, tais como as desordens mentais e neurológicas, as doenças bucais, ósseas e articulares, as desordens genéticas e as

patologias oculares e auditivas (OMS, 2005). Assim, tanto a doença periodontal quanto o diabetes são considerados doenças crônicas não-transmissíveis.

Baseado no modelo multicausal, a etiologia das DCNT é múltipla e não permite que elas possuam causas claramente definidas. No entanto, as investigações tornaram possível identificar diversos fatores de risco (BRASIL, 2008). Estes são classificados em “não modificáveis” (sexo, idade e herança genética) e “comportamentais” (tabagismo, alimentação, inatividade física, consumo de álcool e outras drogas) (BRASIL, 2008).

Os fatores de risco comportamentais são potencializados pelos fatores condicionantes socioeconômicos, culturais e ambientais (BRASIL, 2008). Portanto, é muito importante determinar os fatores de risco tanto da doença periodontal quanto do diabetes, assim, tornam-se possíveis medidas de prevenção destas duas condições clínicas.

Consideradas como epidemia na atualidade, as doenças crônicas não-transmissíveis(DCNT) constituem um sério problema de saúde pública, tanto nos países ricos quanto nos de média e baixa renda (BRASIL, 2008). Não obstante, é certo que estes últimos sofrem de forma tanto mais acentuada quanto menores suas possibilidades de garantir políticas públicas que alterem positivamente os determinantes sociais de saúde (BRASIL, 2008).

Nesse contexto, uma epidemia de diabetes está em curso. Em 1985, estimava-se haver 30 milhões de adultos com DM no mundo, este número cresceu para 135 milhões em 1995, atingiu 173 milhões em 2002, com projeção para chegar a 300 milhões em 2030. No Brasil, no final da década de 1980, estimou-se a prevalência de 7,6%. Dados recentes apontam para taxas mais elevadas como 13,5% em São Carlos e 15% em Ribeirão Preto (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011).

Outro estudo sobre a prevalência do diabetes no Brasil evidenciou a influência da idade na prevalência de DM e observou incremento de 2,7% na faixa etária de 30 a 59 anos e de 17,4% na faixa etária de 60 a 69 anos, ou seja, um aumento de 6,4 vezes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011).

Observa-se então que o número de indivíduos diabéticos está aumentando devido ao crescimento e ao envelhecimento populacional, à maior urbanização, à crescente prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como

a maior sobrevida de pacientes com diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011).

A sua natureza crônica, a gravidade das suas complicações e os meios necessários para controlá-las, torna o DM uma doença muito onerosa não apenas para os indivíduos afetados e suas famílias, mas também para o sistema de saúde. Nos Estados Unidos, estimou-se que os custos dos cuidados de saúde para um indivíduo com diabetes eram duas a três vezes maiores que para um indivíduo sem a doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011).

Os custos do DM afetam o indivíduo, a família e a sociedade, porém não são apenas econômicos, os custos como dor, ansiedade, inconveniência e perda da qualidade de vida também apresentam grande impacto na vida das pessoas com diabetes e seus familiares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011). Estimativas do custo direto para o Brasil oscilam em torno de 3,9 bilhões de dólares americano (BARCELO, AEDO, RAJPATHAK, 2003).

A doença periodontal também é considerada uma DCNT muito comum. No Brasil, menos de 50% dos jovens entre 15 e 19 anos não tem problemas periodontais, porcentagem que diminui com o aumento da faixa etária, pois dentre os idosos brasileiros entre 65 e 74 anos, apenas 7,9% estão livres da doença (BRASIL, 2004d).

Cortelli, et al, em 2002, realizou uma avaliação periodontal em 600 jovens entre 12 e 25 anos na cidade de Taubaté, Brasil. Os resultados mostraram que 45% dos indivíduos apresentaram algum comprometimento periodontal e 5% apresentaram periodontite na forma mais avançada (CORTELLI, CORTELLI, PALLOS, 2002).

Um estudo em Porto Alegre, por Susin e colaboradores, em 2004, avaliou a periodontite através da profundidade de sondagem e/ou nível clínico de inserção ao redor de todos os dentes. Foram avaliados 853 indivíduos entre 30 e 103 anos. Os resultados mostraram que 79% e 52% dos indivíduos exibiram perda de inserção  $\geq 5$  mm e  $\geq 7$  mm, respectivamente. Os autores também observaram que 65% e 25% dos indivíduos apresentaram profundidade de sondagem  $\geq 5$  mm e  $\geq 7$  mm, respectivamente. Homens, não brancos, de baixa condição sócio-econômica apresentaram maior perda de inserção clínica e profundidade de sondagem maior que 5 mm (ARAÚJO,

SUKEKEVA, 2007; SUSIN, OPEERMANN, HAUGEJORDEN, 2004; SUSIN, OPEERMANN, HAUGEJORDEN, 2005).

Tanto a doença periodontal quanto o diabetes são DCNT com modelo de determinação multicausal. Hoje, elas são consideradas problemas de saúde pública por sua elevada prevalência, o que gera alto custo a toda sociedade, tanto o custo econômico, quanto o custo individual, causado pelo sofrimento, deficiência funcional e morbi-mortalidade associadas a estas doenças. A produção de conhecimento sobre cada uma destas duas condições clínicas, seus fatores de risco, assim como, a relação entre elas, ajuda a criar ferramentas necessárias à saúde pública, para o combate mais efetivo e seu adequado controle.

## 2.2 Doença periodontal e sua relação com o diabetes mellitus

A doença periodontal é uma doença inflamatória crônica, de causa infecciosa, caracterizada por destruição das estruturas de sustentação dos dentes, que inclui desde o ligamento periodontal ao osso alveolar (BASCONES-MARTINEZ, MATE SANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011).

A periodontite crônica é caracterizada pela formação de bolsa e/ou recessão gengival e pode ser caracterizada pela extensão e severidade. A severidade pode ser descrita para toda a dentição ou por sítios e dentes individuais. Como um guia geral, a severidade pode ser categorizada com base na média da perda de inserção clínica (CAL) da seguinte forma: Leve - 1 a 2 mm de CAL, Moderada - 3 a 4 mm de CAL e severa -  $\geq 5$  mm CAL (ARMITAGE, 1999) e está presente em 5 a 15% da população mundial (WHO 2003).

A figura abaixo ilustra o processo fisiopatológico da periodontite

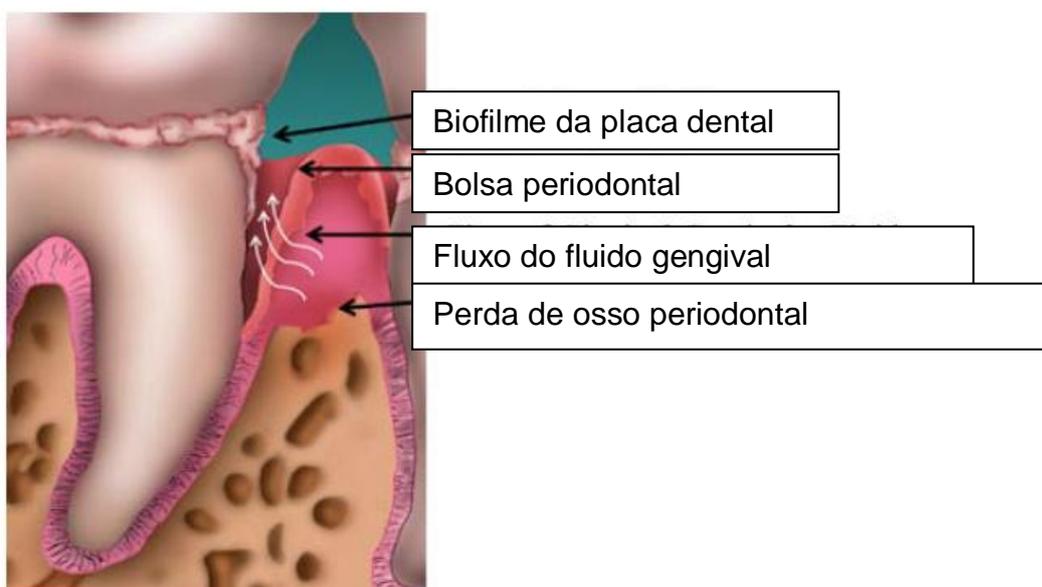


Figura 1 adaptada, HANES; KRISHNA (2010)

A doença periodontal apresenta uma etiologia multifatorial, é causada pela interação da placa bacteriana associada à susceptibilidade do hospedeiro e envolvimento de fatores ambientais (BASCONES-MARTINEZ, MATE SANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011; PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012). Com relação aos patógenos envolvidos na periodontite, os mais comumente encontrados na microbiota subgengival são bactérias gram negativas que incluem: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Capnocytophaga species*, (KESIC, MILASIN, IGIC, et al, 2008, KUMAR, KUMAR, GAFOOR, et al, 2012). Em relação aos fatores ambientais, a Organização Mundial de Saúde reforçou que as doenças bucais são influenciadas por fatores sociais, ambientais e comportamentais, sendo fatores de risco as desigualdades sociais, a higiene pessoal, o consumo de bebidas alcoólicas e o cigarro, entre outros (OMS, 2005). Em relação à susceptibilidade do hospedeiro, dados epidemiológicos confirmam que o diabetes mellitus (DM) é um fator de risco importante para o desenvolvimento da periodontite (BASCONES-MARTINEZ, MATE SANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011). Outros fatores de risco para as doenças periodontais incluem o tabagismo, as doenças que comprometem o sistema imunológico (exemplo SIDA, pessoas desnutridas), a osteoporose e o uso de medicamentos que causam hiperplasia gengival (exemplo fenitoína, ciclosporina) (BASCONES-MARTINEZ, MATE SANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011).

Fortes dados surgiram, mostrando que o fumo e o diabetes foram determinantes poderosos da severidade da doença. Pesquisas clínicas e laboratoriais demonstraram que estes fatores de risco foram mais provavelmente influenciando a expressão da doença por alterar os mecanismos protetores e destrutivos do hospedeiro (KORNMAN, 2008).

O diabetes mellitus não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, a qual é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção da insulina ou em ambas. Alterações no metabolismo lipídico e proteico também são observadas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011).

O diabetes é um grande fator de risco para as doenças periodontais. O risco de periodontite aumenta em aproximadamente 3 vezes em indivíduos diabéticos quando comparados a não-diabéticos (BASCONES-MARTINEZ, MATESANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011, PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012).

A associação entre diabetes e doença periodontal é constantemente estudada e os mecanismos subjacentes a essa associação ainda se mantêm controversos. Tanto o diabetes quanto a doença periodontal possuem um componente hereditário. Entretanto, estas doenças não são relacionadas a uma mutação genética específica e ambas são consideradas como doenças poligenéticas. Fatores genéticos desempenham um papel importante na susceptibilidade a estas doenças. Uma associação tem sido observada entre ambas as doenças e o genótipo HLA (locus molecular do complexo maior de histocompatibilidade). A molécula HLA é geneticamente determinada no cromossomo 6, e distúrbios neste cromossomo predisõem tanto a diabetes como a periodontite, alterando as células T apresentadoras de antígenos e assim modificando a resposta imune do paciente (BASCONES-MARTINEZ, MATESANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011).

A hiperglicemia é um importante determinante do aumento do risco para doença periodontal. De acordo com o estudo NHANES III (US National Health and Nutrition Examination Survey), adultos com concentração de hemoglobina glicada acima de 9% têm um risco significativamente aumentado de periodontite grave em relação aqueles sem diabetes (OR 2,9; 95% CI 1,49-6,03) (BASCONES-MARTINEZ, MATESANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011; PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012).

Estudos longitudinais, realizados na população de índios Pima nos Estados Unidos, evidenciaram que a prevalência de periodontite grave é 3 vezes maior nos índios com diabetes tipo 2 quando comparados àqueles sem diabetes (NELSON, SHLOSSMAN, BUDDING, et al, 1990; TAYLOR, BURT, BECKER, et al, 1998; PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012).

O diabetes tipo 1 também parece aumentar o risco de periodontite. Um estudo, com 350 crianças diabéticas tipo 1, de 6 a 18 anos, comparadas a controles não-diabéticos, mostrou que a periodontite foi mais prevalente no

grupo com diabetes (LALLA, CHENG, LAL, et al, 2007; PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012).

O biofilme bacteriano subgengival estimula o processo inflamatório crônico na periodontite. O diabetes gera um estado inflamatório que exacerba a periodontite. (BASCONES-MARTINEZ, MATESANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011; PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012). Assim sendo, a inflamação é a característica central na patogênese do diabetes e da doença periodontal. (PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012).

Estados de hiperglicemia mantida resultam na glicação não-enzimática de proteínas colágenas, glicídios e ácidos nucleicos. Essa condição altera as propriedades da membrana celular, modificando as relações célula-célula e célula-matriz extracelular. Os produtos finais de glicação avançados (AGES) em diabéticos acumulam-se em órgãos como retinas, glomérulos, regiões endoneurais, paredes vasculares e no periodonto. Altos níveis de AGES demonstram ter impacto significativo na função microvascular, além de induzir o aumento de marcadores de disfunção endotelial e inflamatórios. A hiperglicemia eleva a expressão de receptores de produtos finais da glicação avançada (RAGES) nas células endoteliais, neurônios, células musculares, monócitos e macrófagos, aumentando assim a formação de complexos AGE-RAGE. Em monócitos e macrófagos, esta ligação induz a um aumento do estresse oxidativo, sinalizando uma mudança no fenótipo destas células que passam a aumentar a produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011).

No periodonto, a formação de complexos AGE-RAGE e a sua ação deletéria estimula uma resposta exacerbada nos monócitos e macrófagos gerando grande destruição do tecido conjuntivo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011; BASCONES-MARTINEZ, MATESANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011). Traços desta hiper-resposta têm sido observados no fluido gengival com alta concentração de mediadores inflamatórios, citocinas e matriz metaloproteinases (MMP). Os mais comumente encontrados são: a prostaglandina E2 (PGE2), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), interleucina 17 (IL-17), interleucina 23 (IL-23), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), matriz metaloproteinases (MMP) 1, 2 e 8. A PGE2 é considerada um potente

estimulador da reabsorção óssea alveolar e está significativamente aumentada no fluido gengival em diabéticos com periodontite. Esses níveis correlacionam-se também de modo positivo com a gravidade e a agressividade da doença (DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011, BASCONES-MARTINEZ, MATESANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011, PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012, SANTOS, RIBEIRO, LIMA, et al, 2010). A IL1- $\beta$  é uma citocina de reabsorção óssea que também medeia a destruição de tecidos moles, estimulando a produção de prostaglandina E e colagenase (DUARTE, DEOLIVEIRA, TAMBELI, et al, 2007).

Em relação a fatores relacionados a osteoclastogênese, indivíduos com diabetes e doença periodontal apresentam níveis aumentados de RANKL e níveis reduzidos de osteoprotegerina (OPG). O RANK se liga ao RANKL e induz a osteoclastogênese, a OPG se liga ao RANKL inibindo a sinalização do RANK e ativação dos osteoclastos. Este fenômeno acelera a perda óssea periodontal (RIBEIRO, MENDONÇA, SANTOS, et al, 2011).

As ligações entre AGEs e os seus receptores são observadas também em fibroblastos, gerando repercussões no colágeno e nos componentes do tecido periodontal. A interferência no remodelamento do colágeno prejudica a cicatrização das feridas nos pacientes diabéticos e pode reduzir a resistência do tecido periodontal ao ataque bacteriano. Também já foi demonstrado que o aumento de AGEs no colágeno aumenta a atividade de outras enzimas no tecido conjuntivo contribuindo para a sua destruição (BASCONES-MARTINEZ, MATESANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011). Os AGEs também exercem efeitos no metabolismo ósseo levando a alterações na formação e no reparo ósseo (PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012).

Os depósitos de AGEs nos neutrófilos geram desequilíbrio celular ocasionando uma inibição da capacidade quimiotática e fagocítica permitindo assim o avanço das bactérias gram-negativas. Por outro lado, embora neutrófilos estejam com frequência, hipofuncionais nos diabéticos, acredita-se que os monócitos/macrófagos estejam hiper-responsivos gerando grande degradação periodontal (DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011; BASCONES-MARTINEZ, MATESANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011; PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012).

A hiperglicemia aumenta o stresse oxidativo no tecido periodontal. Estudos clínicos e experimentais demonstram que a periodontite promove o estresse oxidativo sistêmico (CHAPPLE, GENCO, 2013).

A figura abaixo ilustra o mecanismo da forma como o diabetes exarceba a periodontite.

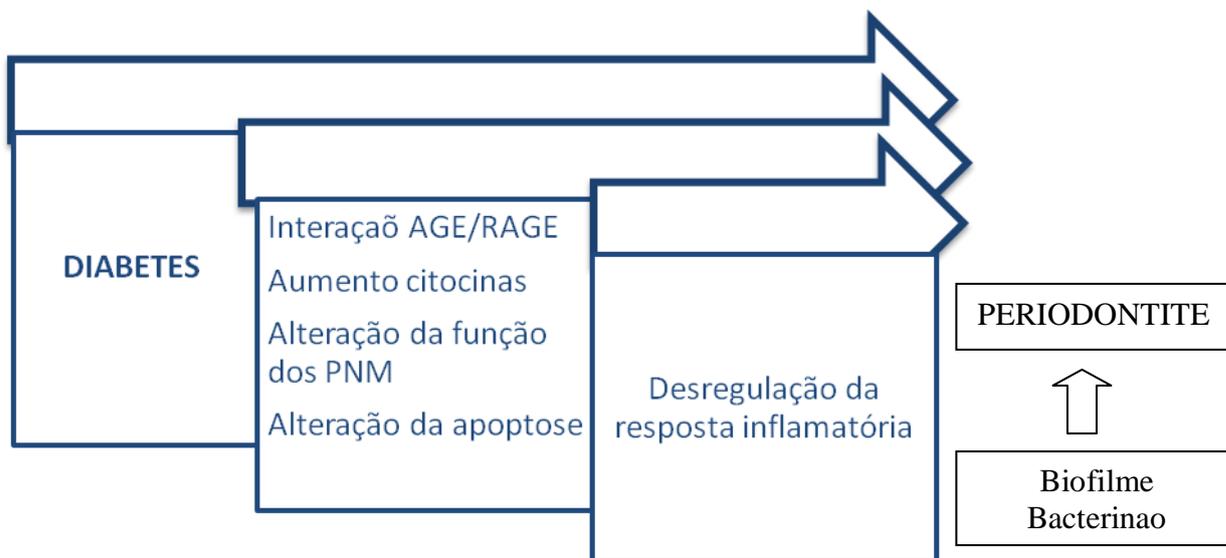


Figura 2, adaptado PRESHAW; ALBA; HERRERA; et al (2012)

Em tecidos como nervos, cristalino, rins e vasos sanguíneos, as unidades celulares transportadoras de glicose independem da insulina. Nesses tecidos, a hiperglicemia resulta em aumento intracelular de glicose, que é então metabolizada pela aldose-redutase, sendo reduzida a sorbitol (um tipo de polioliol) e depois a frutose. Os níveis acumulados de sorbitol e frutose provocam aumento da osmolaridade intracelular e influxo de água e, por fim, lesão celular osmótica. O aumento do sorbitol associado a glicação não enzimática, a lesão oxidativa e a formação de imunocomplexos são alguns dos processos patogênicos desencadeadores da microangiopatia, hipoxia tecidual e vasodilatação que levam à agressão dos tecidos periodontais (ALVES, ANDION, MENEZES, 2007).

A apoptose também exerce um papel no aumento da susceptibilidade a periodontite. O diabetes ocasiona apoptose das células da matriz limitando a capacidade de reparação tecidual. A inoculação de *Porphyromonas gingivalis* em ratos diabéticos gerou um aumento da apoptose de fibroblatos, indicando

outro mecanismo de injúria tecidual exacerbada pelo diabetes (PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012; LIU, DESTA, HE H, 2004).

O diabetes prolonga a resposta inflamatória ao *Porphyromonas gingivalis*, patógeno mais comumente encontrado no biofilme de pacientes com periodontite avançada, aumentando a produção de TNF- $\alpha$ . (PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012). Em uma pesquisa que analisou 212 participantes, 71 com diabetes tipo 2 e 141 controles não diabéticos, houve uma maior prevalência de *P. gingivalis* ( $p < 0,05$ ) e *T. forsythensis* ( $p < 0,05$ ) no grupo diabético em relação ao grupo controle (GUGLIELMO, SALEM, UZZAU, et al; 2005). Já Kumar e cols (2012), investigaram a microbiota de indivíduos com periodontite com e sem diabetes. Nesse estudo, não houve diferença na microbiota entre os grupos, sugerindo que o aumento do risco de periodontite é inerente a predisposição do hospedeiro, no caso os diabéticos (KUMAR, KUMAR, GAFOOR, et al; 2012).

Alterações salivares também são encontradas nos diabéticos e podem piorar a doença periodontal. A saliva é o principal fator de defesa da boca. Alterações na sua qualidade e quantidade afetam a saúde oral. No DM, as principais alterações encontradas na saliva são hipossalivação e alteração da sua composição, principalmente aquelas relacionadas à elevação dos níveis de glicose. A hipossalivação pode ocorrer como resultado de neuropatia autonômica, doença microvascular, hiperglicemia, uso de agentes hipoglicêmicos e pH ácido. Esse distúrbio é freqüente em pacientes diabéticos, podendo causar úlceras, queilites e língua fissurada. A maior quantidade de glicose na saliva e fluído gengival crevicular estimula o crescimento bacteriano, reduz a capacidade dos fibroblastos em promover a cicatrização e aumenta a produção de ácido láctico, reduzindo o pH e diminuindo a atividade tampão da saliva, os quais são fatores de risco para cárie e doença periodontal (ALVES, ANDION, MENEZES, 2007).

A figura abaixo ilustra os mecanismos bioquímicos e imunológicos da forma em que o diabetes exarceba a periodontite.

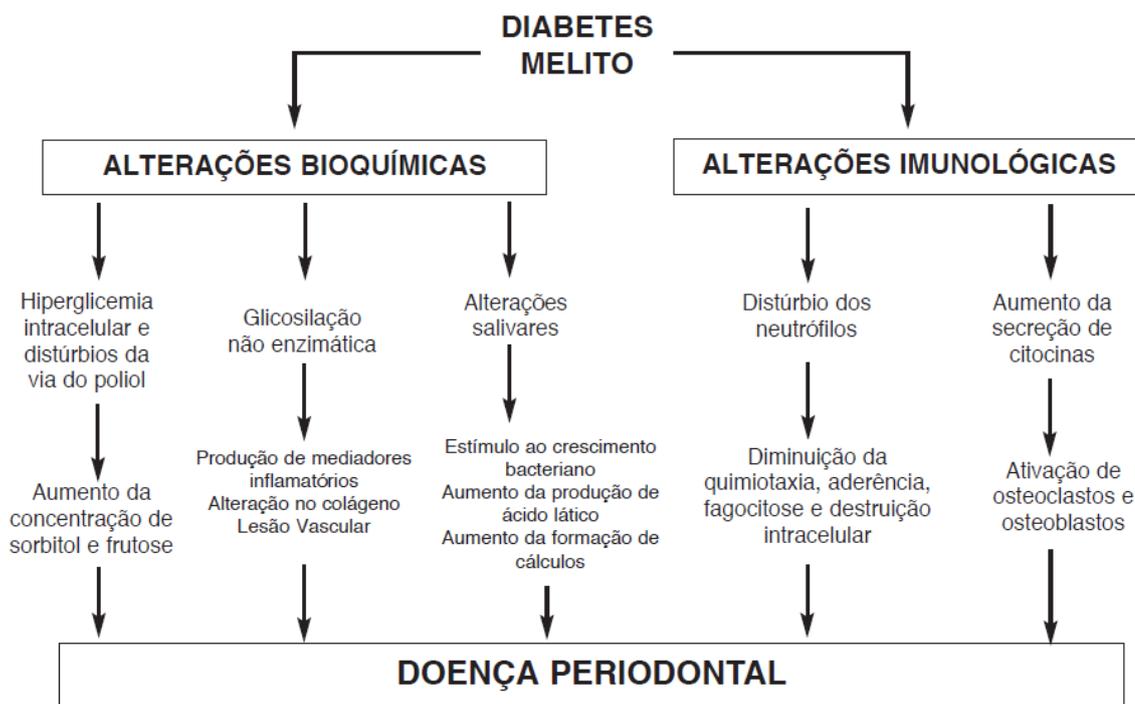


Figura 3 adaptada ALVES; ANDION; MENEZES; (2007)

O diabetes não é somente um fator de risco para periodontite, mas a periodontite também afeta negativamente o controle glicêmico (PRESHAW, ALBA, HERRERA, et al, 2012). A primeira evidência que suporta esta hipótese veio da investigação da comunidade indiana Gila River. A periodontite grave foi associada a piora do controle glicêmico. No estudo, a hemoglobina glicada subiu para 9%, durante um seguimento de dois anos, sugerindo que a periodontite é um fator que compromete o controle glicêmico (TAYLOR, BURT, BECKER, et al 1996).

Vários estudos mostraram que a prevalência e a gravidade de complicações do diabetes incluindo retinopatia, neuropatia, nefropatia e complicações cardiovasculares são correlacionadas com a gravidade da periodontite (KARJALAINEN, KNUUTTILAM, VON DICKHOFF, et al 1994; MOORE, WEYANT, MONGELLUZZO, et al, 1999; THORTENSSON, KUYLENSTIERNA, HUGOSON, et al 1996). Um estudo recente avaliou o efeito da periodontite no desenvolvimento da nefropatia. Foram recrutados 529 indivíduos com mais de 25 anos de idade que apresentavam doença periodontal e diabetes tipo 2. Foram incluídos apenas os participantes que apresentavam taxa de filtração glomerular acima de 60 ml/min/m<sup>2</sup> e sem

macroalbuminúria (microalbuminúria urinária abaixo de 300 mg/g). Um total de 193 indivíduos desenvolveram macroalbuminúria durante o seguimento de 9,4 anos. A incidência de macroalbuminúria foi 2 vezes maior nos participantes com periodontite moderada, 2,1 vezes maior nos com periodontite grave e 2,6 vezes maior nos desdentados ( $p < 0,05$ ). A incidência de doença renal em estágio avançado foi 2,3 vezes maior nos participantes com periodontite moderada, 3,5 vezes maior nos com periodontite grave e 4,9 vezes maior nos desdentados ( $p < 0,05$ ) (SHULTIS, WEIL, LOOKER, et al, 2007).

Outro estudo investigou o efeito da periodontite nas mortes por doença cardiovascular e nefropatia diabética. O estudo foi longitudinal e prospectivo com 628 índios pima com idade maior que 35 anos com diabetes tipo 2. O período de seguimento médio foi de 11 anos e neste período 204 participantes morreram. A periodontite foi preditora de mortes por doença isquêmica cardíaca ( $p = 0,04$ ) e nefropatia diabética ( $p < 0,01$ ). Os autores concluíram que indivíduos com diabetes e periodontite grave tiveram 3,2 vezes mais chance de morrer por causa cardiorrenal (doença cardíaca isquêmica e nefropatia combinadas) quando comparados ao grupo diabetes sem doença periodontal ou com doença periodontal leve (SAREMI, NELSON, TULLOCH-REID, et al, 2005).

O estudo da saúde na Pomerania (SHIP), realizado na Alemanha, acompanhou uma população de 2.973 participantes livres de diabetes com idade entre 20-81 anos, durante 5 anos. Os autores encontraram que a doença periodontal e a sua evolução foi associada a progressão da hemoglobina glicada nos 5 anos de acompanhamento. Estes dados suportam a hipótese que infecção crônica pode ser um fator diabetogênico (DEMMER, DESVARIEUX, HOLTFRETER, et al, 2010).

Na análise do NHANES II, que é um estudo prospectivo sobre a saúde e a nutrição americana, que avaliou indivíduos com mais de 20 anos, um total de 33.994 pessoas participou da entrevista e destas, 17.029 coletaram amostras de glicemias e realizaram o exame periodontal. Os autores concluíram que a periodontite crônica foi associada à intolerância a glicose e diabetes (CHOI, MCKEOWN, MAYER-DAVIS, et al, 2011).

Tendo como base evidências recentes, a federação europeia de periodontologia e a academia americana de periodontologia publicaram uma

diretriz em 2013. Nesta, eles afirmaram que a periodontite moderada e grave aumenta a concentração glicêmica e está associada com aumento do risco para o desenvolvimento de diabetes (CHAPPLE, GENCO, 2013).

A periodontite acarreta um estado de inflamação crônica sistêmica reduzindo a sensibilidade insulínica o que gera hiperglicemia (SAAD, MACIEL, MENDONÇA, 2007). De acordo com o modelo patogênico proposto, a doença periodontal aumenta os níveis de citocinas em pacientes diabéticos contribuindo com a inflamação sistêmica. (BASCONES-MARTINEZ, MATE SANZ-PEREZ, ESCRIBANO-BERMEJO, et al, 2011). A proteína de alta sensibilidade para cápsula reativa (hs-PCR) é um marcador inflamatório que está aumentada na periodontite. Esta proteína aumenta a resistência à insulina o que piora o controle glicêmico. O TNF- $\alpha$ , uma importante citocina pró-inflamatória que está aumentada na periodontite, também está associada à resistência à insulina (CORREA, GONÇALVES, FIGUEREDO, et al 2010).

A inibição das vias de sinalização intracelulares do receptor de insulina (pós-receptor) é um mecanismo primário através do qual os sinais inflamatórios podem levar a resistência à insulina (SAAD, MACIEL, MENDONÇA, 2007). Após o tratamento da doença periodontal há uma redução significativa de proteínas da fase aguda da inflamação como a PCR (proteína C reativa) e o fibrinogênio tendo um impacto positivo na melhora da sensibilidade insulínica e melhora do controle glicêmico (CORREA, GONÇALVES, FIGUEREDO, et al, 2010).

Em 2011, Sun e colaboradores estudaram 190 diabéticos com periodontite. Os participantes foram divididos em dois grupos, um grupo submetido a tratamento periodontal e um grupo controle sem tratamento periodontal. O seguimento foi de três meses. Os autores mostraram que o grupo tratado apresentou melhora do controle glicêmico e da sensibilidade insulínica. Também houve redução da hemoglobina glicada, PCRhs, TNF- $\alpha$ , IL-6, enquanto a adiponectina aumentou significativamente (SUN, CHEN, ZHANG, et al, 2011).

Vários outros estudos já publicados mostraram que o tratamento da doença periodontal associado a administração local de antibiótico em indivíduos diabéticos reduziu a resistência a insulina e os níveis de hemoglobina glicada (IWAMOTO, NISHIMURA, NAKAGAWA, et al 2001;

IWAMOTO, NISHIMURA, SOGA, et al, 2003; NISHIMURA, IWAMOTO, MINESHIBA, et al, 2003; CORREA, GONCALVES, FIGUEREDO, et al 2010). Entretanto, nem todos os trabalhos encontraram este resultado, alguns estudos não evidenciaram redução do TNF- $\alpha$  com o mesmo tratamento periodontal (AL-MUBARAK, CIANCIO, ALJADA et al, 2002; TALBERT, ELTER, JARED, et al, 2006; O'CONNELL, TABA, NOMIZO, et al, 2008).

### **2.3 Tratamento Periodontal Básico e Controle Glicêmico**

Baseados em publicações recentes, a federação europeia e a academia americana de periodontologia afirmaram que existe uma forte e consistente evidência que a periodontite grave afeta o controle glicêmico aumentando a HbA1c em indivíduos com e sem diabetes (CHAPPLE, GENCO, 2013). Sendo assim, a questão lógica é se o tratamento periodontal pode melhorar o controle glicêmico.

Darré e cols (2008) realizaram uma metanálise para esclarecer se o tratamento da doença periodontal melhora o controle glicêmico em diabéticos tipo 2. Eles selecionaram 978 estudos que pesquisaram o assunto, dos quais, 25 estudos foram eleitos para a metanálise. Um total de 976 pacientes foi incluído na pesquisa. Todos os estudos eleitos realizaram o tratamento padrão para periodontite que é o debridamento mecânico, alguns usaram antibióticos sistêmicos ou locais e outros usaram antissépticos locais. Todos os estudos utilizaram a hemoglobina glicada A1c (HbA1c) para analisar o controle do diabetes, seis avaliaram pelo método HPLC (cromatografia líquida de alta performance) e dois por imunoenensaio. Houve uma redução de 0,79% na hemoglobina glicada com o tratamento periodontal. Entretanto, os autores da metanálise concluíram que esse dado deve ser analisado com cautela por deficiências nos desenhos dos estudos e na qualidade das análises (DARRÉ, VERGNES, GOURDY, 2008).

Em 2010, Teeuw e colaboradores publicaram outra metanálise que também examinou a relação da terapia periodontal com o controle glicêmico em diabéticos. Os critérios para incluir as publicações na análise foram: os estudos tinham que ter intervenção, os ensaios clínicos precisavam ser controlados e randomizados, os desfechos principais tinham que estar

relacionados ao controle glicêmico ou metabólico, a duração de pelo menos 3 meses, só foram considerados estudos em humanos. De 639 estudos identificados, apenas 5 foram inclusos na metanálise. Um total de 371 pacientes participaram desta metanálise, a duração média dos estudos era de 3-9 meses e todos avaliaram HbA1c como parâmetro de melhora. Os autores concluíram que o tratamento periodontal para diabéticos tipo 2 é favorável e pode reduzir, em média, 0,4% os níveis de HbA1C, porém são necessárias evidências baseadas em estudos mais homogêneos para elucidar a questão (TEEUW, GERDES, LOOS, 2010).

Engebretson e colaboradores publicaram em 2013 uma atualização sobre o tema. Eles utilizaram quatro estudos prévios usados na metanálise de Teeuw em 2010 e incluíram cinco novos estudos, totalizando nove ensaios clínicos randomizados. Os critérios de inclusão utilizados foram: ensaios clínicos tinham que ser randomizados e incluíram participantes com mais de 18 anos; estudos com intervenção, com pelo menos 3 meses de seguimento, o desfecho principal deveria ser controle glicêmico através de aferições da HbA1c, glicemia ou teste tolerância oral a glicose. Como resultado houve uma redução significativa da HbA1c de 0,36% (95% CI -0,54 a -0,19%) vista no grupo tratamento (ENGBRETSON, KOCHER, 2013).

Analisando os recentes resultados, os autores da diretriz sobre diabetes e doença periodontal afirmaram que o tratamento da doença periodontal reduz a hemoglobina glicada. Ainda conforme os autores da diretriz, o tratamento da doença periodontal com debridamento mecânico profissional é um consenso em todos os estudos avaliados. No entanto, não é consensual se a terapia com antibióticos adjuvantes confere benefícios adicionais. Não existe ainda evidência suficiente de qual regime de tratamento periodontal específico é melhor para pacientes com diabetes e periodontite (CHAPPLE, GENCO, 2013).

Visando esclarecer qual o melhor tratamento para pacientes diabéticos com doença periodontal, Singh e cols (2008) estudaram 45 pacientes com DM tipo 2 e periodontite generalizada. Os autores randomizaram os pacientes em 3 grupos (A,B,C) contendo 15 participantes em cada um. O grupo A recebeu tratamento convencional com raspagem e alisamento radicular, o grupo B recebeu o tratamento convencional associado a doxiciclina sistêmica e o grupo C não recebeu tratamento (grupo controle). Foram avaliados parâmetros

periodontais e o controle metabólico através da glicemia de jejum, prandial e hemoglobina glicada. A duração foi de 3 meses. Nos resultados, houve uma redução significativa da hemoglobina glicada nos grupos tratamento A e B, sendo que o grupo B, tratamento mecânico associado a doxiciclina, houve um redução significativamente maior da HbA1c em relação ao grupo A que foi apenas tratamento convencional (SINGH, KUMAR, KUMAR, et al, 2008).

Katagiri e cols (2009) avaliaram se o tratamento convencional associado a antibioticoterapia tópica afetava os níveis de HbA1c e os níveis séricos da proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-hs) em pacientes com DM tipo 2. O grupo intervenção recebeu raspagem mecânica associada a minociclina tópica e o grupo controle apenas higiene oral. A hemoglobina glicada melhorou apenas no subgrupo em que a PCR-hs elevada reduziu. Os autores concluíram que o tratamento periodontal convencional com antibioticoterapia tópica melhora a hemoglobina glicada através da redução da PCR-hs em diabéticos (KATAGIRI, NITTA, NAGASAWA, et al, 2009).

Engbretson e Hey-Hadavi (2011) estudaram 45 pacientes com DM tipo 2 e periodontite. Eles os randomizaram em 3 grupos, todos os grupos foram submetidos a raspagem com alisamento radicular, o grupo 1 recebeu doxiciclina na dosagem de 20 mg duas vezes ao dia por 3 meses, o grupo 2 recebeu doxiciclina na dose de 100 mg por 14 dias e o grupo 3 apenas placebo. Os resultados mostraram que doxiciclina em baixas dosagens 2 vezes ao dia por 3 meses foi eficaz na redução da hemoglobina glicada (redução de 0,9%,  $p < 0,05$ ). Enquanto a doxiciclina em altas dosagens e intermitente não mostrou a mesma eficácia (ENGBRETSON, HEY-HADAVI, 2011).

Em um estudo recente, realizado na Índia, foram selecionados 63 pacientes com diabetes tipo 2 e doença periodontal. Eles foram divididos em 2 grupos: Grupo 1, submetidos a raspagem com alisamento radicular mais claritromicina subgengival a 0,5%; Grupo 2 com apenas tratamento mecânico. Os parâmetros periodontais foram avaliados com 0,1,2 e 3 meses. Ambas as terapias melhoraram significativamente os parâmetros clínicos, porém o grupo com antibioticoterapia subgengival associada apresentou uma resposta melhordos parâmetros periodontais do que o grupo do tratamento padrão ( $p < 0,01$ ) (BAJAJ, PRADEEP, AGARWAI, et al, 2012).

Munenaga e cols (2013) avaliaram 523 pacientes com diabetes e selecionaram 160 pacientes com doença periodontal. Nestes participantes foi dosada PCR-hs (proteína C reativa de alta sensibilidade) e foi divididos em dois grupos: com nível PCR-hs > 500 ng/ml e < 500 ng/ml, estes grupos foram subdivididos em dois grupos, um grupo que recebeu aplicação de antibióticos tópicos associado ao debridamento mecânico convencional e outro grupo com debridamento mecânico somente. Os resultados mostraram que apenas o grupo com PCR-hs acima de 500 ng/ml submetido a antibioticoterapia associada a debridamento reduziu a hemoglobina glicada ( $p < 0,001$ ). Os autores concluíram que o tratamento com antibioticoterapia associada é recomendado apenas nos pacientes com DM tipo 2 e periodontite com moderada inflamação (PCR-hs > 500 ng/ml) (MUNENAGA , YAMASHIMA, TANAKA, et al, 2013).

Os antibióticos sistêmicos atingem as bolsas periodontais através do fluido crevicular gengival, que é um tipo de transudato. Estes auxiliam na redução da quantidade de bactérias na mucosa bucal e da língua, reduzindo assim potenciais fontes de recolonização das bolsas periodontais. Além disso, antibióticos sistêmicos irão destruir os microorganismos nas áreas mais profundas quando estes invadem o tecido periodontal, que podem não ser atingidas pela aplicação de tratamentos tópicos. Os antibióticos sistêmicos mais comumente utilizados incluem clindamicina, metronidazol, penicilina e as tetraciclina (HERRING, SHAH, 2006).

Embora pesquisas tenham mostrado que a concentração de tetraciclina no fluido crevicular gengival varia consideravelmente entre os pacientes, uma vantagem da utilização de antibióticos da família das tetraciclina é que, além da sua ação antimicrobiana, eles também inibem a atividade das metaloproteinases que são enzimas dependentes de zinco. A tetraciclina causa a quelação de zinco, assim como de cálcio, que inibe a atividade das enzimas. A tetraciclina pode também diminuir a expressão intracelular de metaloproteinase. Porém, tem sido mostrado que a doxiciclina é a mais eficiente das tetraciclina em inibir as metaloproteinases. Esta ação inibitória previne a degradação do colágeno no ligamento periodontal e a resultante formação de bolsas periodontais e perda de inserção dos dentes (HERRING, SHAH, 2006).

Outra opção de tratamento da doença periodontal é a infusão da solução de clorexidina na bolsa periodontal. A Clorexidina é uma bisbiguanida que foi introduzida no Reino Unido em 1954 como um desinfetante e antisséptico tópico. Na década de 70, foi evidenciada a sua habilidade em inibir a formação e desenvolvimento da placa bacteriana. A aplicação do clorexidina parece ter efeitos benéficos nos pacientes com gengivite crônica melhorando o acúmulo da placa, níveis de sangramento e redução do índice gengival. Em pacientes com periodontite, aplicação subgengival de altas dosagens de clorexidina associada à raspagem e alisamento radicular promove uma redução mais acentuada da profundidade da bolsa periodontal do que a obtida apenas pelo tratamento mecânico (SILLA, COMPANYY, SILLA, 2008).

Nassar e cols estudaram o uso de clorexidina a 0,12% para prevenção da doença periodontal em pacientes diabéticos que foram submetido a restauração de cárie com resina. Após 90 dias, os parâmetros periodontais dos pacientes diabético com uso de clorexidina eram melhores que os pacientes que não usaram clorexidina (NASSAR, SERRAGLIO, BALOTIN et al, 2010).

### 3. REFERÊNCIAS

AL-MUBARAK, S.; CIANCIO, S.; ALJADA, A.; MOHANTY, P.; ROSS, C.; DANDONA, P. Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. **Journal of Clinical Periodontology**, Chicado, v. 29, p. 295–300, 2002.

ARAÚJO, M.G.; SUKEKEVA, F. Epidemiologia da doença periodontal na América Latina. **Revista da Periodontia**, v. 17, n. 2, p. 7-13, 2007.

ARMITAGE, G.C. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. **Annals of Periodontology**, Califórnia, v. 4, n. 1. p. 1-6, dezembro, 1999.

ALVES, A.F.; BRASILEIRO, M.C.E.; BRITO, S.M.O. Interdisciplinaridade: um conceito em construção. **Episteme**, n. 19, p. 139-148, 2004.

ALVES, C.; ANDION, J.; BRANDÃO, M.; MENEZES, R. Mecanismos Patogênicos da Doença Periodontal Associada ao Diabetes Mellito. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, p. 1050-57, julho, 2007.

BASCONES-MARTINEZ, A.; MATESANZ-PEREZ, P.; ESCRIBANO-BERMEJO, M.; GONZÁLEZ-MOLES, M.; BASCONES-ILUNDAIN, J.; MEURMAN, J.H. Periodontal disease and diabetes – Review of the literatrure. **Med Oral Patol Cir Bucal**, v. 16, n. 6, p. 722-9, setembro, 2011.

BAJAJ, P.; PRADEEP, A.R.; AGARWAI, E.; KUMARI, M.; NAIK, S.B. Locally delivered 0.5% clarithromycin, as an adjunct to nonsurgical treatment in chronic periodontitis with well-controlled type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial. **J Investig Clin Dent**, v. 3, n. 4, p. 276-83, 2012.

BARCELO, A.; AEDO, C.; RAJPATHAK, S.; ROBLES, S. The cost of diabetes in Latin America and Cariben. **Bull World Health Organ**, v. 81, n. 1, p. 18-27, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Projeto SB Brasil 2003: condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003. Resultados principais.** Brasília: Ministério da Saúde; 2004d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Série Pactos pela Saúde: **Diretrizes e Recomendações para o Cuidado Integral de Doenças Crônicas não-Transmissíveis. Promoção da Saúde, Vigilância, Prevenção e Assistência.** Brasília: Ministério da Saúde; v. 8, 2008.

CHOI, Y.H.; MCKEOWN, R.E.; MAYER-DAVIS, E.J.; LIESE, A.D.; SONG, K.B.; MERCHANT, A.T. Association Between Periodontitis and Impaired Fasting Glucose and Diabetes. **Diabetes Care**, Chicago, v. 34, p. 381-386, 2011.

CHAPPLE, I.L.C.; GENCO, R. Diabetes e Periodontal disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **J Clin Periodontol**, v. 40, n.14, p. 106–112, 2013.

CORREA, F.O.B.; GONÇALVES, D.; FIGUEREDO, C.M.S.; BASTOS, A.S.; GUTAFSSON, A.; ORRICO, S.R.P. Effect of Periodontal Treatment on Metabolic control, Systemic Inflammation and Cytokines in Patients with type 2 Diabetes. **J Clin Periodontol**, v. 37, p. 53-58, 2010.

CORTELLI, J.R.; CORTELLI, S.C.; PALLOS, D.; JORGE, A.O.C. Prevalência de periodontite agressiva em adolescentes e adultos jovens do vale do Paraíba. **Pesqu Odontol Bras**, v. 16, n. 2, p. 163-168, 2002.

DARRÉ, L.; VERGNES, N.; GOURDY, P.; SIXOU, M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients. A meta-analysis of interventional studies. **Diabetes and Metabolism**, v. 34, p. 497-506, 2008.

DEMME, R.T.; DESVARIEUX, M.; HOLTFRETER, B.; JACOBS, J.R.; WALLASCHOFSKI, H.; NAUCK, M.; VOLZKE, H.; KOCHER, T. Periodontal Status and A1c Change. **Diabetes Care**, v. 55, n. 5, p. 1037-43, 2010.

DUARTE, P.M.; DE OLIVEIRA, M.C.G.; TAMBELI, C.H.; PARADA, C.A.; CASATI, M.Z.; NOCITI, F.H. JR. Overexpression of interleukin-1b and interleukin-6 may play an important role in periodontal breakdown in type 2 diabetic patients. **J Periodont Res**, v. 42, p. 377–81, 2007.

ENGBRETSON, S.; KOCHER, T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Periodontol**, v. 40, n. 14, p. 153–163, 2013.

ENGBRETSON, S.P.; HEY-HADAVI, J. Sub-antimicrobial Doxycycline for Periodontitis Reduces Hemoglobin A1c in Subjects with Type 2 Diabetes: a Pilot Study. **Pharmacol Res**, v. 64, n. 6, p. 624-629, 2011.

GUGLIELMO, C.; SALEM, A.; UZZAU, S.; BALDONI, E.; TONOLO, G. Diabetes and Periodontal Disease: A Case-Control Study. **Journal of Periodontology**, v. 76, n. 3, p. 418-25, 2005.

HANES, P.J.; KRISHNA, R. Characteristics of inflammation common to both diabetes and periodontitis: are predictive diagnosis and targeted preventive measures possible? **EPMA Journal**, v. 1, p. 101-116, abril, 2010.

HERRING, M.E.; SHAH, S.K. Periodontal Disease and Control of Diabetes Mellitus. **J Am Osteopath Assoc**, New Jersey, v. 106, n. 7, p. 416-21, julho, 2006.

IWAMOTO, Y.; NISHIMURA, F.; NAKAGAWA, M.; SUGIMOTO, H.; SHIKATA, K.; MAKINO, H.; FUKUDA, T.; TSUJI, T.; IWAMOTO, M.; MURAYAMA, Y. The effects of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated haemoglobin level in patients with type 2 diabetes. **Journal of Periodontology**, v. 72, p. 774–778, 2001.

IWAMOTO, Y.; NISHIMURA, F.; SOGA, Y.; TAKEUCHI, K.; KURIHARA, M.; TAKASHIBA, S.; MURAYAMA, Y. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. **Journal of Periodontology**, v. 74, p. 1231–1236, 2003.

KARJALAINEN, K.M.; KNUUTTILAM, L.; VON DICKHOFF, K.J. Association of the severity of periodontal disease with organ complications in type 1 diabetic patients. **J Periodontol**, v. 65, p. 1067–1072, 1994.

KATAGIRI, S.; NITTA, H.; NAGASAWA, T.; NIUCHIMURA, I.; IZUMIYAMA, H.; INAGAKI, K.; KIKUCHI, T.; NOGUCHI, T.; KANAZAWA, M.; MATSUO, A.; CHIBA, H.; NAKAMURA, N.; KANAMURA, N.; INOVUE, S.; ISHITAWA, I.; IZUMI, Y. Multi-center intervention study on glycohemoglobin (hba1c) and serum, high-sensitivity crp (hs-crp) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 83, n. 3, p. 308-315, 2009.

KESIC, L.; MILASIN, J.; IGIC, M.; OBRADOVIC, R. Microbial Etiology of Periodontal Disease – Mini Review. **Medicine and Biology**, v. 15, n. 1, p.1-6, 2008.

KORNMAN, K.S. Mapping the Pathogenesis of Periodontitis: A New Look. **Journal of Periodontology**, v. 79, n. 8, p. 1560-1568, agosto, 2008.

KUMAR, VV.; KUMAR, KP.; GAFOOF, A.; SANTHOSH, VC. Evaluation of Subgingival Microflora in Diabetic and Nondiabetic patients. **J Contemp Dent Pract**, v. 13, n.2, p.157-62, 2012.

LALLA, E.; CHENG, B.; LAL, S.; KAPLAN, S.; GREENBERG, B.S.E.; GOLAND, R.S.; LAMSTER, I.B. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. **Journal of Clinical Periodontology**, Nova York, n. 34, p. 294–298, maio, 2007.

LIU, R.; DESTA, T.; HE, H.; GRAVES, D.T. Diabetes alters the response to bacteria by enhancing fibroblast apoptosis. **Endocrinology**, Stanford, n.145, v. 6, p. 2997–3003, 2004.

MOORE, P.A.; WEYANT, R.J.; MONGELLUZZO, M.B.; MYERS, D.E.; ROSSIE, K.; GUGGENHEIMER, J.; BLOCK, H.M.; HUBER, H., ORCHARD, T .Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of periodontal disease. **J Periodontol**, Pitisburgo, v. 70, n.4, p. 409–417, abril, 1999.

MUNENAGA, Y.; YAMASHIMA, T.; TANAKA, J.; NISHIMURA, F. Improvement of glycated hemoglobin in japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontalinflammation using adjunct topical antibiotics: results from the Hiroshima Study. **Diabetes Res Clin Pract.**, Amsterdã, v. 100, v. 1, p. 53-60, abril, 2013.

NASSAR, C.A.; SERRAGLIO, A.P.; BALOTIN, A.; CAMILOTTI, D.C.V.C.; BUSATO, P.M.R.; SPOLIDORIO, L.C.; NASSAR, P.O. Effect of maintenance therapy with or without the use of chlorhexidine in teeth restoured with composite resin in patients with diabetes mellitus. **General Dentistry**, p. 149-152, junho/agosto, 2010.

NELSON, R.G.; SHLOSSMAN, M.; BUDDING, L.M.; PETTITT, D.J.; SAAD, M.F.; GENCO, R.; KNOWLER, W.C. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 13, n. 8, p. 836–840, agosto, 1990.

NISHIMURA, F.; IWAMOTO, Y.; MINESHIBA, J.; SHIMIZU, A.; SOGA, Y.; MURAYAMA, Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in a 2-way relationship. **Journal of Periodontology**, v. 74, n. 1, p. 97–102, janeiro, 2003

O'CONNELL, P. A.; TABA, M.; NOMIZO, A.; FOSS, T.; FREITAS, M. C.; SUAID, F. A.; UYEMURA, S. A.; TREVISAN, G. L.; NOVAES, A. B.; SOUZA, S. L.; PALIOTO, D. B.; GRISI, M. F. Effects of periodontal therapy on glycemic

control and inflammatory markers. **Journal of Periodontology**n. 79, v. 5, p. 774–783, maio, 2008.

OLIVEIRA, M.A.C.; EGRY, E.Y. A historicidade das teorias interpretativas do processo saúde-doença. **Rev.Esc.Enf.USP**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 9-15, março, 2000.

PRESHAW, P.M.; ALBA, A.L.; HERRERA, D.; JEPSEN, S.; KONSTANTINIDIS, A.; MAKRILAKIS, K.; TAYLOR, R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. **Diabetologia**, v. 55, n. 1, p. 21-31, novembro, 2012.

RIBEIRO, F.V.; MENDONÇA, A.C.; SANTOS, V.R.; BASTOS, M.F.; FIGUEIREDO, L.C.; DUARTE, P.M. Cytokines and Bone-Related Factors in Systemically Healthy Patients with Chronic Periodontitis and Patients with type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis. **J Periodontol**, v. 82, n. 8, p. 1187-96, 2011.

SAAD, M.J.A.; MACIEL R.M.B.; MENDONÇA, B.B. **Endocrinologia**. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte: Atheneu, 2007. 751-53 p.

SANTOS, V.R.; RIBEIRO, F.V.; LIMA, J.A.; MIRANDA, T.S.; FERES, M.; BASTOS, M.F.; DUARTE, P.M. Partial and full-month scaling and root planing in type 2 diabetic subjects: a 12-mo follow-up of clinical parameters and levels of cytokines and osteoclastogenesis-related factors. **J Period Res**, v. 47, p. 45-54, 2012.

SAREMI, A.; NELSON, R.G.; TULLOCH-REID, M.; HANSON, R.L.; SIEVERS, M.L.; TAYLOR, G.W.; SHLOSSMAN, M.; BENNETT, P.H.; GENCO, R.; KNOWLER, W.C. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, Indianapolis,v. 28, n. 1, p. 27–32, janeiro, 2005.

SHULTIS, W.A.; WEIL, E.J.; LOOKER, H.C; CURTIS, J.M.; SHLOSSMAN, M. GENCO, R.J.; KNOWLER, W.C.; NELSON, R.G. . Effect of periodontitis on

overt nephropathy and end-stage renal disease. . **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 30, n. 2, p. 306–311, fevereiro, 2007.

SIEPIERSKI, P. Interdisciplinaridade e cientificidade. **In: Simpósio Interdisciplinaridade em Questão** - Campina Grande: Universidade Estadual da Paraíba. Anais, 1998.

SILLA, M.P.; COMPANY, J.M.M.; SILLA, J.M.A. Use of chlorhexidine varnishes in preventing and treating periodontal disease. A review of the literature. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.13, n. 4, p. 257-60, abril, 2008.

SINGH, S.; KUMAR, V.; KUMAR, S.; SUBBAPA, A. The effect of periodontal therapy on the improvement of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. **International Journal of Diabetes in Developing Countries**, v. 28, n. 2, p 38–44, abril-junho, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2011. **AC Farmacêutica**, Rio de Janeiro, 2011.

SUN, W.L.; CHEN, L.L.; ZHANG, S.Z.; WU, Y.M.; REN, Y.Z.; QIN, G.M. **Internal Medicine**, Nova Zelândia, v.50, p. 1569-1574, março, 2011.

SUSIN, C.; OPEERMANN, R.; HAUGEJORDEN, O.; ALBANDAR, J.M. Periodontal attachment loss attributable to cigarette smoking in an urban Brazilian population. **J Clin Periodontol**, v. 31, n.11, p. 951-8, novembro, 2004.

SUSIN, C.; OPEERMANN, R.; HAUGEJORDEN, O.; ALBANDAR, J.M. Occurrence and risk indicators of increased probing depth in an adult Brazilian population. **J Clin Periodontol**, v. 32, n. 2, p. 123-9, fevereiro, 2005.

TALBER, T.; ELTER, J.; JARED, H. L.; OFFENBACHER, S.; SOUTHERLAND, J.; WILDER, R. S. The effect of periodontal therapy in TNFalpha, IL-6 and metabolic control in type 2 diabetics. **Journal of Dental Hygiene** , v. 80, n. 2, p. 7–22, fevereiro, 2006.

TAYLOR, G.W.; BURT, B.A.; BECKER, M.P.; GENCO, R.J.; SHLOSSMAN M.; KNOWLER W.C.; PETTITT D.J. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. **J Periodontol**, Michigan, v. 67, n. 10, p. 1085–1093, outubro, 1996.

TAYLOR, G.W.; BURT, B.A.; BECKER, M.P.; GENCO, R.J.; SHLOSSMAN M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. **Ann Periodontol** v. 3, n.1, p. 30–39, janeiro, 1998.

TEEUW, W.J.; GERDES, V.E.A.; LOOS, B.G. Effect of Periodontal Treatment on Glycemic Control of Diabetic Patients. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 33, n. 2, p. 421–427, fevereiro, 2010.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **The New England Journal of Medicine**, v.329 , n.14 , p. 977-86, setembro, 1993.

THORSTENSSON, H.; KUYLENSTIERNA, J.; HUGOSON A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. **J Clin Periodontol**, v. 23, n.3, p. 194–202, março, 1996.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Effect of intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. **Lancet**, Londres, v. 9131, n. 352, p. 837-53, dezembro, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The World Oral Health Report, 2003. Continuous improvement of oral health in the 21st century: the approach of the WHO Global Oral Health Programme. Genebra: WHO/NMH/NPH/ORH; 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Preventing chronic diseases: a vital investment. 2005.

#### **4. ARTIGO CIENTÍFICO 1**

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E MICROBIOLÓGICA DO USO DE  
ANTIMICROBIANO SISTÊMICO EM PACIENTES PORTADORES  
DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM DOENÇA PERIODONTAL.**

**CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF  
SYSTEMIC ANTIMICROBIAL USE IN PATIENTS WITH TYPE 2  
DIABETES MELLITUS WITH PERIODONTAL DISEASE.**

**Submetido a Acta Odontologica Latinoamericana**

**##### esta página não pode ser numerada #####**

**Avaliação clínica e microbiológica do uso de antimicrobiano sistêmico em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 com doença periodontal.**

**Clinical and microbiological evaluation of systemic antimicrobial use in patients with type 2 diabetes mellitus with periodontal disease.**

Gisele Toyama<sup>1</sup>, Fernanda Colet<sup>2</sup>, Taline Karim Vendrame<sup>2</sup>, Francielly Andressa Felipetti<sup>3</sup>, Luciana Bill Mikito Kottwitz<sup>4</sup>, Nereida Gioppo<sup>4</sup>, Carlos Augusto Nassar<sup>5</sup>, Patricia Oehlmeyer Nassar<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Curso de Medicina da UNIOESTE e do Curso de Pós-Graduação Nível Mestrado em Biociências e Saúde – UNIOESTE (Medicine Course and Post Graduate Stricto Sensu Bioscience and Health State University of West Parana (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brazil)

<sup>2</sup>Departamento de Periodontia do Curso de Odontologia da UNIOESTE e do Curso de Pós-Graduação Nível Mestrado em Biociências e Saúde – UNIOESTE (Department of Periodontics, School of Dentistry and Post Graduate Stricto Sensu Bioscience and Health State University of West Parana (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brazil)

<sup>3</sup>Curso de Pós-Graduação Nível Mestrado em Biociências e Saúde – UNIOESTE (Post Graduate Stricto Sensu Bioscience and Health State University of West Parana (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brazil)

<sup>4</sup> Curso de Farmácia da UNIOESTE (Pharmacy Course of State University of West Parana (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brazil)

<sup>5</sup>Departamento de Periodontia do Curso de Odontologia da UNIOESTE (Department of Periodontics, School of Dentistry of State University of West Parana (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brazil)

Curso de Odontologia - Disciplina de Periodontia - Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE

Endereço para Correspondência: Rua Pernambuco, 593 – apto 504 – Centro – CEP: 85810-020 – Centro – Cascavel – PR – A/C Patricia Oehlmeyer Nassar

Telefone: (45) 30383369 – e-mail: ponassar@yahoo.com

## **ABSTRACT**

The determining factor for periodontal disease is the biofilm, whose effects are exacerbated front of histopathological changes and metabolic features of diabetes. Varying degrees of inflammation can be found related to an unsatisfactory plaque control. Subgingival changes in the environment, such as increased glucose levels in gingival crevicular fluid, favor the growth of some bacterial species. The aim of this study was to determine the clinical parameters and glycated hemoglobin, as well as a description of the types of microorganisms G<sup>+</sup> and G<sup>-</sup> in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing Basic Periodontal Therapy with or without the use of antimicrobials after the total period of 6 months. We selected 40 patients, aged 30 to 60, who were divided into 2 groups: group 1: controlled mechanical + basic periodontal treatment, Group 2: controlled mechanical + basic periodontal treatment + Doxycycline 100 mg orally for 14 days. The results showed an improvement in all clinical periodontal parameters evaluated as well as the level of glycated hemoglobin in both treated groups after 6 months. In group 2, there was a greater improvement in gingival index and test of glycated hemoglobin, as well as a smaller amount of Gram-end of the

experimental period. It is suggested that the basic periodontal therapy associated with the use of doxycycline is more efficient for the clinical, glycemic and microbiological control in patients with type 2 Diabetes Mellitus with periodontal disease.

## **UNITERMS**

Diabetes Mellitus, periodontitis, doxycycline, microbiological analysis

## **RESUMO**

O fator determinante da doença periodontal é o biofilme dental, cujos efeitos são agravados frente às alterações histopatológicas e metabólicas características do diabetes. Graus variáveis de inflamação podem ser encontrados relacionados a um controle insatisfatório de placa. Alterações no ambiente subgingival, tais como aumento dos níveis de glicose no fluido crevicular gengival, favorecem o crescimento de algumas espécies bacterianas. O objetivo deste estudo foi determinar os parâmetros clínicos, periodontais e de hemoglobina glicada, bem como descrever os tipos de microrganismos G+ e G- em pacientes portadores de Diabetes mellitus tipo 2 submetidos a Terapia Periodontal Básica, associada ou não ao uso de antimicrobiano sistêmico após o período total de 6 meses. Foram selecionados 40 pacientes, com faixa etária de 30 a 60 anos, que foram divididos em 2 grupos: Grupo 1: Controle mecânico + Tratamento periodontal básico; Grupo 2: Controle mecânico + Tratamento periodontal básico + Doxiciclina 100 mg via oral por 14 dias. Os resultados mostraram que houve uma melhora de todos os parâmetros clínicos periodontais avaliados, assim como dos níveis de Hemoglobina glicada em ambos os grupos tratados após 6 meses. No grupo 2, houve uma melhora mais expressiva do índice gengival e do exame de hemoglobina glicada, bem como uma quantidade menor de microrganismos Gram- ao final do período experimental. Sugere-se que a terapia periodontal básica associada ao uso de

doxiciclina é mais eficiente para o controle clínico e glicêmico de pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com doença periodontal.

## **UNITERMOS**

Diabetes Mellitus, periodontite, doxiciclina, análise microbiológica

## **I- INTRODUÇÃO**

A Sociedade Americana de Diabetes definiu a doença periodontal como a sexta complicação do diabetes em 1997. O diabetes aumenta os riscos de desenvolver doença periodontal e afeta a sua severidade. Indivíduos com diabetes tendem a apresentar valores maiores de índice de placa, cálculo dental, inflamação gengival e profundidade de sondagem. Quando comparado com indivíduos saudáveis, a maioria dos pacientes com diabetes comumente apresentam xerostomia e cáries dentais mais extensivas. Estes pacientes têm freqüentemente maior necessidade de tratamento periodontal e de procedimentos profiláticos<sup>1</sup>.

O fator determinante da doença periodontal é o biofilme dental (placa bacteriana), cujos efeitos são agravados frente às alterações histopatológicas e metabólicas características do diabetes. Graus variáveis de inflamação podem ser encontrados relacionados a um controle insatisfatório de placa. Alterações no ambiente subgengival, tais como aumento dos níveis de glicose no fluido crevicular gengival, favorecem o crescimento de algumas espécies bacterianas. As alterações vasculares apresentadas pelo doente descompensado têm estreita relação com a instalação e progressão da doença periodontal<sup>2</sup>.

A destruição periodontal abrupta e a periodontite mais severa são observadas em indivíduos com diabetes não-controlada comparado com indivíduos com níveis de glicose sanguíneos bem controlados<sup>1</sup>. O tratamento periodontal que reduz a inflamação

periodontal pode ajudar a restaurar a sensibilidade à insulina, melhorando assim, o controle glicêmico<sup>3</sup>.

Recentemente, novos dados surgiram, indicando que a presença da periodontite ou infecção periodontal pode aumentar o risco de complicações diabéticas, principalmente o controle glicêmico deficiente<sup>4</sup>. Sendo assim, a questão lógica é se o tratamento periodontal pode melhorar o controle glicêmico. Diversos investigadores buscaram a resposta a essa pergunta usando tratamento mecânico periodontal como a intervenção<sup>5-9</sup>. Em geral, estes estudos não conseguiram detectar melhora no nível de hemoglobina glicada apenas com curetagem profunda e alisamento radicular.

A terapia mecânica por meio da raspagem dental e aplainamento radicular representa um pré-requisito para o controle das infecções periodontais e, na maioria dos casos, suficiente para reestabelecer a saúde periodontal<sup>10</sup>. Entretanto, algumas variáveis podem estar presentes e associadas ao insucesso da terapia mecânica. Estas variáveis podem estar relacionadas a falhas na eliminação dos patógenos, devido à dificuldade de acesso dos raspadores periodontais à base da bolsa periodontal, variações anatômicas radiculares, ou ainda, fatores sistêmicos modificadores da resposta do hospedeiro. Alguns patógenos periodontais possuem a capacidade de invadir as células epiteliais gengivais e o tecido conjuntivo subepitelial e podem recolonizar as superfícies dentárias após a terapia, principalmente quando combinado com um controle da placa supragengival deficiente<sup>11</sup>.

As tetraciclina possuem uma boa absorção via oral, sendo que a doxiciclina é melhor absorvida do que o cloridrato de tetraciclina. São bacteriostáticas, inibem a síntese protéica bacteriana, possuem largo espectro e apresentam-se eficazes contra Gram-positivos e Gram-negativos, cocos, aeróbios e anaeróbios e possuem a capacidade de interagir com tecidos dentários. Recentemente tem sido relatada propriedade

antiinflamatória das tetraciclina, inibindo a matriz de metaloproteinases e outras enzimas colagenolíticas que destroem o colágeno, estrutura básica do periodonto e podem facilitar a aderência de fibronectina à superfície radicular, o que facilita a regeneração de ligamento periodontal. Além disso, as tetraciclina inibem a reabsorção óssea *in vitro*<sup>12</sup>.

## **II- PROPOSIÇÃO**

O objetivo deste estudo foi determinar os parâmetros clínicos periodontais e de hemoglobina glicada, bem como descrever os tipos de microrganismos Gram positivos (G+) e Gram negativos (G-) presentes em pacientes portadores de Diabetes mellitus tipo 2, submetidos a Terapia Periodontal Básica, associada ou não ao uso de antimicrobiano.

## **III- MATERIAL E MÉTODO**

Foram selecionados 40 pacientes, com faixa etária de 30 a 60 anos, portadores de Diabetes mellitus Tipo 2. Como critérios específicos de inclusão os pacientes deveriam apresentar diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2, com controle metabólico inadequado. Para ser considerado um controle metabólico inadequado, indivíduos deveriam apresentar exame de hemoglobina glicada (HbA1c) > 7%, justificando que, como 6% é considerado o limite superior para um paciente portador de DM bem controlado, 1% acima deste valor diminuiria os riscos deste paciente estar em estado de alteração metabólica transitória. Além disso, os pacientes deveriam apresentar autorização por escrito do endocrinologista responsável para serem submetidos ao exame clínico periodontal.

Como critérios de inclusão na amostra os pacientes poderiam ser de ambos os sexos e deveriam apresentar periodontite crônica moderada à severa, localizada ou

generalizada, com pelo menos 6 sítios com profundidade de sondagem acima de 5mm e nível de inserção clínica maior ou igual a 4mm, com sangramento a sondagem e inflamação gengival, livres de cáries e/ou próteses ao exame clínico. Os dentes deveriam se apresentar em posição normal, com um número mínimo de 20 dentes, na arcada com o exame clínico realizado nas faces vestibular, lingual/palatina, mesial e distal.

Como critérios de exclusão os pacientes deveriam apresentar história positiva de antibioticoterapia nos últimos seis meses e de antiinflamatórios, esteróides ou não-esteróides, nos três meses antecedentes ao estudo; história positiva de gestação; história positiva do uso de anticoncepcional ou qualquer outra forma de hormônio; história positiva de tabagismo ou interrupção definitiva do hábito há, no mínimo, 5 anos; história positiva de tratamento periodontal nos últimos 12 meses, portadores de diabetes compensado ( $HbA1c < 7\%$ ).

### **Avaliação Clínica**

O exame clínico inicial foi realizado por um único examinador previamente calibrado, que através de uma sonda periodontal do Tipo WILLIAMS no. 23, determinou:

- 1- Índice de Placa de SILNESS & LÖE<sup>13</sup>.
- 2- Índice gengival de LÖE & SILNESS<sup>14</sup>.
- 3- Profundidade de sondagem: distância do fundo de sulco até a margem gengival em seis pontos: méso-vestibular, vestibular, disto-vestibular, disto-lingual/palatina, lingual/palatina e méso-lingual/palatina de cada dente a ser examinado.

4- Nível de inserção clínica: corresponde à somatória das medidas da posição da margem gengival e profundidade de sondagem para cada sítio, de cada elemento dentário também determinado nos mesmos pontos da profundidade de sondagem.

5- Sangramento a sondagem: presença ou ausência de sangramento, decorrido um tempo de 30 segundos depois de mensurada a profundidade de sondagem.

### **Avaliação laboratorial:**

A cada paciente pertencente ao projeto foi solicitado, nos períodos inicial, 90 e 180 dias, o exame sanguíneo dos seguintes parâmetros:

- 1- Hemoglobina glicada
- 2- Glicemia em jejum

Após o exame clínico inicial e a avaliação laboratorial inicial, os pacientes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos, com 20 pacientes cada de acordo com a tabela 1. Logo para cada grupo foi dada a instrução correta do controle mecânico, a mesma para todos os grupos, e a terapia periodontal de suporte

Os pacientes foram avaliados por um período total de 6 meses, sendo que os exames clínicos foram realizados nos períodos de 0, 3 e 6 meses e em todos os períodos, os pacientes foram novamente instruídos. Com relação as avaliações laboratoriais, os exames foram solicitados nos mesmos períodos de 0, 3 e 6 meses para todos os pacientes.

### **Análise Microbiológica**

Amostras de biofilme subgengival foram coletadas de quatro sítios profundos (profundidade de sondagem > 5mm e nível clínico de inserção > 4mm, com sangramento à sondagem) e de quatro sítios rasos (profundidade de sondagem < 3mm e

nível clínico de inserção < 2mm, com sangramento à sondagem) em dentes diferentes, não- adjacentes de cada indivíduo. As amostras foram obtidas através de cones de papel absorvente estéril introduzido no comprimento total da bolsa durante 30 segundos. Os cones de papéis, após a realização da coleta, foram colocados em tubos com rosca, previamente identificados, contendo 3mL de caldo tioglicolato e encaminhados ao Laboratório de Bacteriologia e Micologia Clínica da Unioeste – Câmpus de Cascavel, onde foram inoculados em placas contendo meio de Ágar base com 5% sangue de carneiro desfibrinado suplementado com hemina e vitamina K1 para suportar o crescimento de anaeróbios exigentes. Todos os testes foram feitos em duplicata.

Essas placas foram incubadas a 35-37°C até 14 dias, utilizando-se o sistema descartável GasPak® que é um invólucro produtor de hidrogênio e dióxido de carbono, com saqueta com catalisador, que produz uma atmosfera de 10% de H<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub> e 80% N<sub>2</sub>. O sistema GasPak® é adequado para isolamento e cultura de bactérias anaeróbias para permitir a detecção de microrganismos de crescimento lento.

Após a incubação, cada placa foi examinada e os diferentes tipos de colônias foram selecionados para a sua identificação inicial por meio das diferenças na aparência destas nas placas. O reconhecimento morfológico das colônias foi feito pelo: tamanho, cor, forma, elevação, borda, superfície, textura, consistência, opacidade, efeito no Agar, efeito no sangue (nenhum, hemólise parcial, hemólise completa). Em seguida foram identificadas quanto as suas características morfológicas pela coloração de Gram.

### **Análise Estatística**

Os dados clínicos obtidos foram analisados e avaliados através dos testes ANOVA um critério, e quando foram encontradas diferenças estatisticamente significantes, o teste de Tukey foi realizado para determinar diferença entre grupos, com

nível de significância de 5%, já que todos os parâmetros apresentaram distribuição normal, após a aplicação do teste de Shapiro-Wilk.

### **Aspectos éticos**

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, em sessão ordinária do dia 25.02.2010, processo CR n° 417/2009.

## **IV- RESULTADOS**

### *Avaliação Clínica*

A Tabela 2 mostra as médias das porcentagens do Sangramento à Sondagem e do Índice de Placa dos três períodos realizados (0, 90 e 180 dias) em todos os grupos tratados de acordo com a tabela 1.

Tanto no grupo 1 quanto no grupo 2, houve uma diminuição do Sangramento à Sondagem após o período avaliado de 180 dias. No grupo 1, a média de porcentagem de  $39,8 \pm 1,37$  no período inicial, diminuiu para  $29,7 \pm 0,53$  aos 180 dias, com uma diminuição de 10,1% neste período. Por outro lado, no grupo 2, a média de porcentagem de  $31,4 \pm 1,63$  no período inicial, diminuiu para  $26,0 \pm 1,27$  aos 180 dias, com uma diminuição de 5,4% neste período, sendo que dos 90 para os 180 dias houve um aumento deste índice de  $18,1 \pm 1,18$  para  $26,0 \pm 1,27$ .

Com relação ao Índice de Placa, houve também uma diminuição após o período avaliado de 180 dias em ambos os grupos. No grupo 1, a média de porcentagem de  $39,8 \pm 0,96$  no período inicial, aumentou para  $44,6 \pm 0,79$  aos 90 dias e depois diminuiu para  $33,4 \pm 0,40$  aos 180 dias, com uma diminuição de 6,4% ao final dos 180 dias. Assim também ocorreu no grupo 2, onde, houve um aumento de  $41,0 \pm 2,54$  no período inicial,

para  $45,4 \pm 1,82$  aos 90 dias e uma diminuição aos 180 dias para  $39,0 \pm 1,74$ , sendo esta diminuição de 2,0% no período de 180 dias.

Com relação ao Índice Gengival, houve também uma diminuição após o período avaliado de 180 dias, em ambos os grupos, sendo que no grupo 1 a média de porcentagem de  $16,8 \pm 0,33$  no período inicial, diminuiu para  $15,4 \pm 0,37$  aos 180 dias, com uma diminuição de 1,4% neste período. Já no grupo 2, a média de porcentagem de  $11,1 \pm 0,78$  no período inicial, diminuiu para  $7,4 \pm 0,25$  aos 180 dias, com uma diminuição de 3,7% neste período.

A Tabela 3 mostra as médias da Profundidade de Sondagem e do Nível de Inserção dos 2 períodos realizados (0, 90 e 180 dias) em todos os grupos tratados de acordo com a tabela 1.

Com relação à profundidade de sondagem, houve uma diminuição da profundidade do período inicial significativa no grupo 1 para  $2,2 \pm 0,3$  e uma manutenção da profundidade de sondagem ( $1,9 \pm 0,2$ ) no grupo 2.

Com relação ao nível de inserção, houve uma diminuição não significativa tanto no grupo 1 quanto no grupo 2 após 90 dias (de  $3,3 \pm 1,4$  para  $3,2 \pm 0,8$  no grupo 1 e de  $3,6 \pm 1,2$  para  $3,4 \pm 1,3$  no grupo 2), mantendo-se constante após 180 dias em ambos os grupos ( $3,2 \pm 0,4$  no grupo 1 e  $3,4 \pm 1,5$  no grupo 2).

#### *Avaliação Laboratorial*

A Tabela 4 mostra as médias dos valores de Hemoglobina Glicada dos 3 períodos realizados (0, 90 e 180 dias) em ambos os grupos tratados de acordo com a tabela 1.

Houve uma melhora em ambos os grupos ao final de 180 dias (de  $9,9 \pm 0,33$  para  $8,8 \pm 0,25$  no grupo 1 e de  $9,7 \pm 1,6$  para  $7,8 \pm 0,45$  no grupo 2). A diminuição no grupo 1 foi de 1,1 mg/dL do período inicial para o período final, sendo esta diminuição de 11,1% e no grupo 2 foi de 1,9 mg/dL neste mesmo período, sendo esta diminuição de 19,6%.

### *Análise Microbiológica*

#### *Grupo 1:*

No grupo 1 foi possível observar que a maioria de colônias eram grandes, coloração variando desde marrom clara até marrom muito escuro. Foi possível observar, especificamente neste grupo, colônias apresentando hemólise completa. Após a coloração com Gram, foi possível observar uma quantidade maior de Gram negativos do que Gram positivos e a presença de bacilos Gram negativos esporulados (figs. 1, 2 e 3).

#### *Grupo 2:*

No grupo 2 a maioria das colônias apresentaram coloração marrom clara ou branca leitosa, não havendo nenhum microrganismo com hemólise completa. Neste grupo, após a coloração com Gram, foi possível observar uma quantidade menor de bacilos Gram negativos e uma quantidade maior de cocos Gram positivos e ausência de bactérias esporuladas (Figs. 4, 5 e 6).

## **V- DISCUSSÃO**

A administração sistêmica ou local de agentes antimicrobianos constitui uma alternativa para complementar a terapia mecânica convencional, no intuito de atuar sobre a microbiota patogênica, assim como na modulação da resposta inflamatória do hospedeiro, limitando a destruição tecidual. No entanto, a via sistêmica tem a capacidade de alcançar sítios dentais e não dentais e, além de atuar sobre as bactérias que invadem os tecidos, atua também de forma direta e indireta na resposta do hospedeiro. Por outro lado, esta forma de aplicação pode gerar resistência bacteriana, efeitos colaterais indesejáveis e baixas concentrações no sítio da doença<sup>15</sup>.

A escolha pelo uso da doxiciclina neste estudo justifica-se pelo fato de a administração de baixas doses de doxiciclina ter demonstrado eficácia no tratamento da periodontite crônica quando associada à raspagem e alisamento radicular<sup>12</sup>.

Alguns autores recomendam baixas dosagens de doxiciclina por um longo período com intuito de inibir a ação das colagenases do hospedeiro<sup>16-17</sup>. Preshaw et al<sup>18</sup> afirmaram que o uso adjunto de baixas doses de doxiciclina à raspagem e alisamento radicular pôde melhorar significativamente a saúde periodontal em pacientes com doença periodontal quando comparados com os que receberam apenas raspagem e alisamento radicular.

Neste estudo, a doxiciclina utilizada a 100 mg durante 14 dias demonstrou resultados satisfatórios quando comparado ao grupo placebo que não utilizou doxiciclina, principalmente no índice gengival, onde houve uma diminuição mais expressiva e nos valores de hemoglobina glicada e da glicemia em jejum. Observando-se os valores da hemoglobina glicada, foi possível observar que no grupo 2 a porcentagem de diminuição foi significativamente maior e além disso, os valores finais chegaram mais próximos dos valores considerados bons para o controle metabólico do paciente diabético do que no grupo 1. Estes achados estão de acordo com o estudo de Grossi et al.<sup>19</sup>, que relataram achados contundentes de uma intervenção experimental caracterizando 113 índios Pima com diabetes tipo 2 e periodontite que receberam tratamento mecânico combinado com vários regimes antimicrobianos. Todos os grupos que receberam tratamento com doxiciclina mostraram reduções da profundidade de sondagem e de *Porphyromonas gingivalis* subgengival comparado ao grupo controle que não recebeu doxiciclina. Além disso, estes grupos mostraram reduções significativas de 10% em seus níveis de hemoglobina glicada num período de 3 meses. Essas limitadas linhas de evidências sugerem que as infecções periodontais não-tratadas

podem aumentar o risco de o paciente diabético fazer um controle glicêmico deficiente e desenvolver complicações sistêmicas subsequentes<sup>4</sup>.

Ciancio e Ashley<sup>17</sup> verificaram em seus experimentos que o uso adjunto de baixas dosagens de doxiciclina (20mg) é uma terapêutica efetiva e bem tolerada, a qual pode trazer melhoras nos índices periodontais e à saúde periodontal. A utilização de baixa dosagens de doxiciclina (20mg) pode inibir a destruição tecidual devido a sua ação antiinflamatória<sup>20</sup>, aumentar a saúde periodontal em pacientes com periodontite do adulto, e ainda reduzir o nível do fluido crevicular e prevenir a perda de inserção em periodontite do adulto<sup>21</sup>. Foi constatado que, no tratamento com baixas dosagens de doxiciclina, as alterações microbianas na microbiota associada à periodontite do adulto se devem às propriedades anti-colagenases e não aos seus efeitos antimicrobianos<sup>22</sup>. Neste estudo a análise microbiológica, apesar de simples, demonstrou uma quantidade menor de microrganismos Gram- no grupo 2 e uma maior quantidade de Gram + neste grupo, compatíveis com a saúde gengival.

As tetraciclina são antibióticos bacteriostáticos, inibem a síntese protéica bacteriana, possuem largo espectro e apresentam-se eficazes contra Gram-positivos e Gram-negativos, cocos, aeróbios e anaeróbios. Os microrganismos predominantes na doença periodontal são *Agregatbacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tanerella forsythus* e bastonetes móveis como o *Campylobacter rectus*. Os gram-positivos isolados são principalmente *estreptococos*, *actinomyetos* e *peptoestreptococos* portanto microrganismos que fazem parte do espectro de ação das tetraciclina<sup>12</sup>.

A doença periodontal está localizada no sulco gengival/bolsa periodontal, logo, a capacidade de penetração do antibiótico no local da infecção deve ser considerada, sendo que a concentração sérica atingida é tão importante quanto à concentração do

medicamento no fluido gengival. Tetraciclinas e metronidazol apresentam uma boa penetração no fluido do sulco gengival, sendo que as tetraciclinas conseguem atingir uma concentração mais alta no fluido em relação à concentração sérica, tanto em dentes naturais quanto em implantes<sup>12</sup>. Golub et al.<sup>16</sup> relataram que a concentração das tetraciclinas no fluido gengival é maior do que no sangue. Em contrapartida, Sakelari et al.<sup>23</sup>, avaliando a concentração de três tetraciclinas (tetraciclina, minociclina e doxiciclina), no fluido crevicular gengival (FCG), plasma e saliva, constataram que a concentração mais alta foi atingida no plasma seguido pelo FCG e saliva. Em ambos os fluidos examinados, a doxiciclina foi a que obteve maiores concentrações, enquanto a tetraciclina, as menores concentrações. Contudo, é importante salientar que testes *in vitro* podem não refletir exatamente as condições encontradas nas bolsas periodontais<sup>12</sup>.

O uso de antibióticos pode auxiliar como terapia adjunta no tratamento periodontal não substituindo a drenagem de abscessos, raspagem e alisamento radicular e outros procedimentos periodontais. A administração de baixas doses de doxiciclina demonstrou eficácia na periodontite crônica quando associada à raspagem e alisamento radicular. No entanto, há um consenso de que o uso indiscriminado destes medicamentos poderia levar a seleção de cepas resistentes. Logo, recomenda-se o uso prudente de antibióticos prevenindo o aparecimento de microrganismos resistentes os quais poderiam complicar a terapia infecciosa<sup>12</sup>.

## **VI-CONCLUSÃO**

Dentro dos limites deste estudo e com base na significância clínica dos resultados encontrados, podemos concluir que houve uma melhora de todos os parâmetros clínicos periodontais avaliados, assim como dos níveis de Hemoglobina glicada em ambos os grupos tratados após 6 meses.

No grupo que recebeu terapia com doxiciclina associada a terapia periodontal básica, houve uma melhora mais expressiva do índice gengival e do exame de hemoglobina glicada, bem como uma quantidade menor de microrganismos Gram- ao final do período experimental.

Considerando que a amostra estudada foi pequena, podemos sugerir que a terapia periodontal básica associada ao uso de doxiciclina é mais eficiente para o controle clínico e glicêmico e microbiológico de pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com doença periodontal.

## **VII-AGRADECIMENTOS**

À Fundação Araucária pelo apoio financeiro e ao Laboratório de Bacteriologia e Micologia Clínica da UNIOESTE – Câmpus de Cascavel

## **VII- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1- Lee HK, Choi SH, Won KC, Merchant AT, Song KB, Jeong SH, Lee SK, Choi YH.. The effect of intensive oral hygiene care on gingivitis and periodontal destruction in type 2 diabetic patients. *Yonsei Med J* 2009;50(4):529-36.
- 2- Nassar PO, Andrade L, Konrad FH, Serraglio AP, Balotin A, Colet D, Nassar CA. Controle Glicêmico de Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus e Doença Periodontal. *Rev Bras Cienc Sau* 2008;12(1):21-30.
- 3-Tunes RS, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho GR. Impact of Periodontitis on the Diabetes-Related inflammatory status. *J Can Dent Assoc* 2010;76:35.
- 4- Williams RC, Paquette D. Periodontite como fator de risco para Doença Periodontal. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*; Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2005. Cap. 16. 357-75p.

- 5- Seppala B, Ainamo J. A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1994;21:161-5.
- 6- Aldridge JP, Lester V, Watts TLP, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1995;22:271-5.
- 7- Smith GT, Greembaum CJ, Johnson BD, Persson GR. Short-term responses to periodontal therapy in insulin-dependent diabetic patients. *J Periodontol* 1996;67:794-802.
- 8- Christgau M, Pallitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: Clinical, microbiological and immunologic results. *J Clin Periodontol* 1998;.25:112-24.
- 9- Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2001;28:306-10.
- 10- Badersten A, Nilveus R, Egelberg J.. Effect of nonsurgical periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.* 1984;11: 63-76.
- 11- Adriaens PA, De Boever JA, Loesche WJ. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. *J. Periodontol.* 1988;59: 222-30.
- 12- Andrade DP, Pallos D, Forte LFBP, Ricardo LH. A doxiciclina como adjuvante no tratamento da periodontite. *Int J Dent* 2009;8(4):202-10.
- 13- Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II – Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol. Scand* 1964;.22:121-35.

- 14- Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I – Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-51.
- 15- Querido SM, Cortelli JR. Antimicrobianos locais com adjuntos à terapia periodontal. *Rev. biociênc.* 2003;9(2):27-34.
- 16- Golub LM, Wolff M, Roberts S, Lee HM, Leung M, Payonk GS. Treating Periodontal diseases by blocking tissue-destructive enzymes. *J Am Dent Assoc* 1994;125:163-71.
- 17- Ciancio S, Ashley R. Safety and efficacy of sub-antimicrobial-dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis. *Adv Dent Res* 1998;12:27-31.
- 18- Preshaw PM, Novak MJ, Mellonig J, Magnusson I, Polson A, Giannobile WV et al. Modified-Release Subantimicrobial Dose Doxycycline Enhances Scaling and Root Planing in Subjects With Periodontal Disease. *J Periodontol* 2008;79:440-52.
- 19- Grossi SG, Skrepcinski FB, Decaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol* 1997;68:713-9.
- 20- Greensteis G. Clinical significance of bacterial resistance to tetracycline in the treatment of periodontal disease. *J Periodontol* 1995;66: 925-32.
- 21- GOLUB LM, Mcnamara TF, RYAN ME. Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001;28:146-56.
- 22- Walker CB, Gordon JM, Magnusson I, Clark WB. A role for antibiotics in the treatment of refractor periodontitis. *J Periodontol* 1993;64:772-81.
- 23- Sakellari D, Goodson JM, Kolokotronis A, Konstantinidis A. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol* 2000;27:53-60.

Tabela 1. Distribuição dos 40 pacientes de acordo com os tratamentos propostos

<b>Grupos</b>	Inicial	90 dias	180 dias
<b>Grupo Controle:</b> Paciente Diabético	Exames clínicos e laboratoriais. Controle mecânico (Técnica de Bass modificada + fio dental). Terapia Periodontal Básica.	Exames clínicos e laboratoriais. Terapia Periodontal de Suporte.	Exames clínicos e laboratoriais. Terapia Periodontal de Suporte Análise microbiológica
<b>Grupo Teste:</b> Paciente Diabético	Exames Clínicos e laboratoriais. Controle mecânico (Técnica de Bass modificada + fio dental) Terapia Periodontal Básica. Doxiciclina 100 mg via oral por 14 dias	Exames clínicos e laboratoriais. Terapia periodontal de suporte.	Exames clínicos e laboratoriais. Terapia periodontal de suporte. Análise microbiológica

Tabela 2. Valores do Sangramento à Sondagem, Índice de Placa e Índice Gnegival em ambos os grupos nos períodos de 0, 90 e 180 dias. Os valores representam média  $\pm$  desvio padrão. Os resultados são expressos em porcentagens.

	<u>Sangramento à Sondagem</u>		<u>Índice de Placa</u>		<u>Índice Gengival</u>	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
0	38,9 $\pm$ 1,37	31,4 $\pm$ 1,63	39,8 $\pm$ 0,96	41,0 $\pm$ 2,54	16,8 $\pm$ 0,33	<b>11,1<math>\pm</math>0,78</b>
90 dias	36,2 $\pm$ 1,16*	18,1 $\pm$ 1,18*	44,6 $\pm$ 0,79*	45,4 $\pm$ 1,82*	16,4 $\pm$ 0,17*	<b>8,4 <math>\pm</math>0,41*</b>
180 dias	<b>29,7<math>\pm</math>0,53<sup>‡</sup></b>	<b>26,0 <math>\pm</math> 1,27<sup>‡</sup></b>	<b>33,4<math>\pm</math>0,40<sup>‡</sup></b>	<b>39,0<math>\pm</math>1,74<sup>‡</sup></b>	<b>15,4<math>\pm</math>0,37<sup>‡</sup></b>	<b>7,4<math>\pm</math>0,25<sup>‡</sup></b>

\*, <sup>‡</sup> (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo.

*Tabela 3.* Valores da Profundidade de Sondagem e Nível de Inserção em ambos os grupos nos períodos de 0, 90 e 180 dias. Os valores representam média  $\pm$  desvio padrão. Os resultados são expressos em milímetros.

	<u>Profundidade de Sondagem</u>		<u>Nível de Inserção</u>	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
0	2,7 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 0,5*	3,3 $\pm$ 1,4	3,6 $\pm$ 1,2
90 dias	2,6 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,8	3,4 $\pm$ 1,3
180 dias	<b>2,2<math>\pm</math> 0,3*</b>	<b>1,9<math>\pm</math> 0,1</b>	<b>3.2<math>\pm</math> 0,4</b>	<b>3,4<math>\pm</math> 1,5</b>

\* ( $p < 0,05$ ) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo.

*Tabela 4.* Valores de Hemoglobina Glicada em ambos os grupos nos períodos de 0, 90 e 180 dias. Os valores representam média  $\pm$  desvio padrão. Os resultados são expressos em médias dos valores em porcentagem.

	<u>Hemoglobina Glicada</u>	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
1º exame (0)	9,9 $\pm$ 0,33	<b>9,7 <math>\pm</math> 1,60</b>
2º exame (90 dias)	9,0 $\pm$ 0,36*	<b>8,6 <math>\pm</math> 1,70</b>
3º exame (180 dias)	<b>8,8<math>\pm</math>0,25<sup>#</sup></b>	<b>7,8 <math>\pm</math>0,45*</b>

\*, <sup>#</sup> ( $p < 0,05$ ) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo.



*Fig. 1.* Característica morfológica das colônias de paciente do grupo 1 de acordo com: tamanho, cor, forma, elevação, borda, superfície, textura, consistência, opacidade, efeito no Agar, efeito no sangue (nenhum, hemólise parcial, hemólise completa).

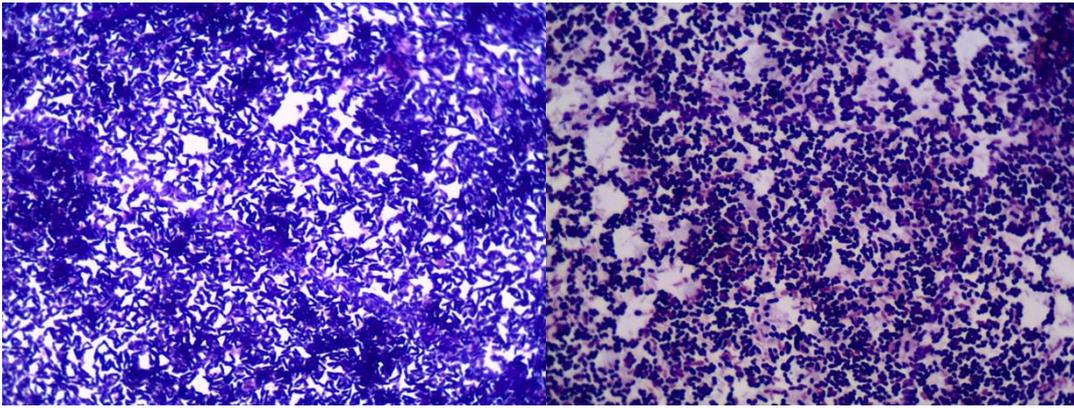


Fig.2

Fig.3

Figs 2 e 3. Características morfofotintoriais pela coloração de Gram de paciente do grupo 1.

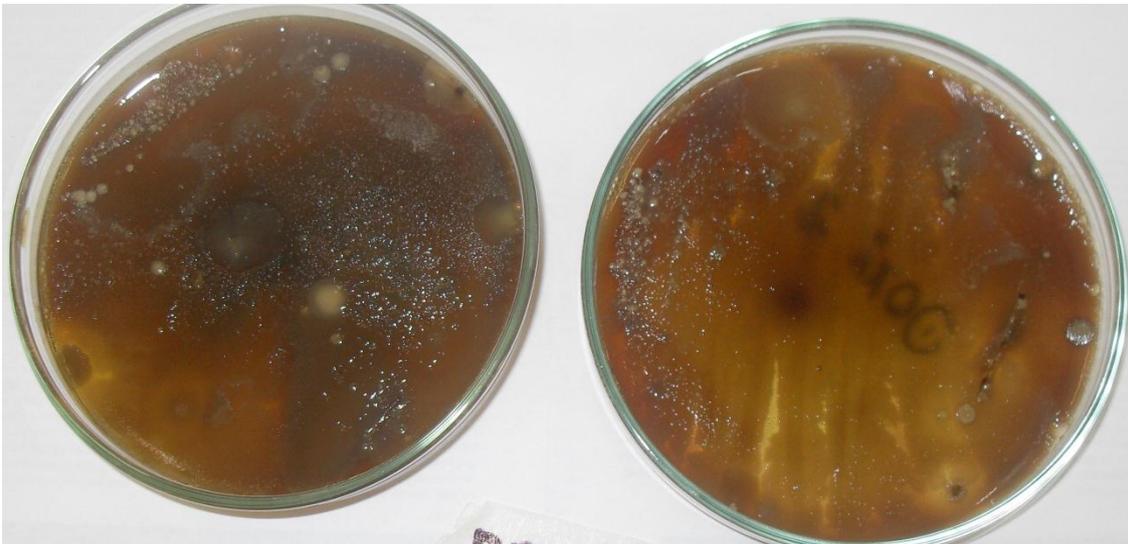


Fig. 4. Característica morfológica das colônias de paciente do grupo 2 de acordo com: tamanho, cor, forma, elevação, borda, superfície, textura, consistência, opacidade, efeito no Agar, efeito no sangue (nenhum, hemólise parcial, hemólise completa).

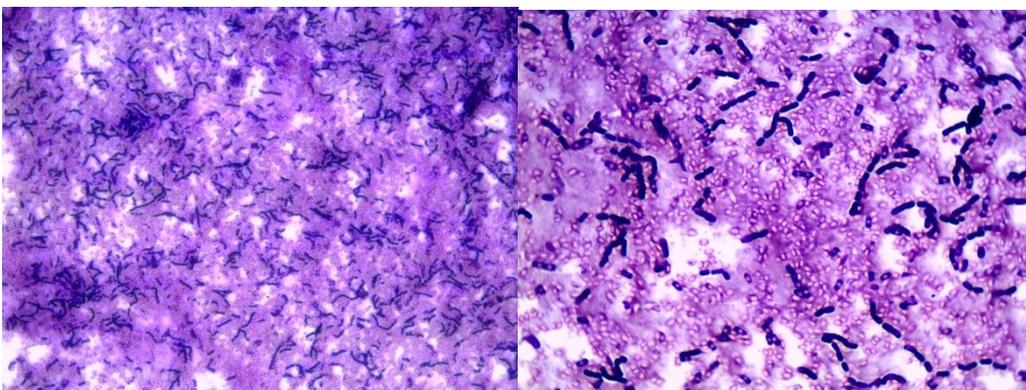


Fig.5

Fig.6

Figs 5 e 6. Características morfofotintoriais pela coloração de Gram de paciente do grupo 2.

## 4.1 ANEXO A: Normas da revista científica

### INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Manuscripts should be double spaced and organized as follows: running head – no more than 40 letters; full title in English; authors separated by commas including the full name used for indexing and the rest with initials; affiliation(s) in English, indicating each author's affiliation by means of a superscript; 150-300 word abstract; keywords (no more than six, which must be listed in *PubMed's MeSH*); title, abstract and keywords in Spanish or Portuguese. If desired, the abstract in Spanish or Portuguese may be longer (up to 500 words).

The text should include the following headings: introduction, materials and methods, results, discussion, acknowledgments, contact information (name, mailing address and e-mail address of the corresponding author), references and legends for figures.

References should be indicated in the manuscript with superscripts and numbered consecutively according to the order in which they have been cited in the text. Format and punctuation should match the following example:

1. Ghiabi M, Gallagher GT, Wong DT. Eosinophils, tissue eosinophilia and eosinophil-derived transforming growth factor alpha in hamster oral carcinogenesis. *Cancer Res* 1992; 52:389-393.

Journal names should be abbreviated as in *MEDLINE/PubMed*. If abstracts are cited, [Abstract] should be added after the title.

Book citations should include book title and the chapter title, where applicable, author(s) of the book and chapter, year of publication, name and city of the publisher.

Photographs should be sent in separate files, without their legends, in \*.tiff, \*.jpg or \*.epf format, resolution 300dpi, size 100 %, and numbered consecutively according to their appearance in the text. Diagrams, graphs and tables should have proportions that render them legible, in the width of one or two columns of the printed journal (7.5 or 16.5 cm), and be designed on Excel or Power Point. Photographs, diagrams and graphs should be indicated as Fig. (figures) and numbered with consecutive Arabic numerals according to their order of appearance in the text. Tables should be numbered with a separate series of Arabic numerals, have a title, and any abbreviations should be explained in a footnote. Legends for figures should be included at the end of the manuscript. Figures or diagrams in color will only be published if the author covers the cost.

There is a publication fee of 25 dollars per printed page, and a preferential fee of 15 dollars for members of the Argentine Society for Dental Research (SAIO). Authors will be sent a pdf. file of their paper.

Annual subscription (three issues): 55 dollars. Members of SAIO may purchase a subscription at a preferential rate if ordered on paying yearly fees. Updated fees may be viewed at [www.saio.org.ar](http://www.saio.org.ar)

## 5. ARTIGO CIENTÍFICO 2

**EXPRESSÃO DE IL1- $\beta$  EM SÍTIOS COM PERIODONTITE  
CRÔNICA DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2  
ASSOCIADOS AO USO DE DOXICICLINA.**

**EXPRESSION OF IL1- $\beta$  IN SITES OF CHRONIC PERIODONTITIS  
OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ASSOCIATE DOXYCYCLINE  
USE.**

**Submetido a Revista Arquivos Brasileiros de Endocrinologia &  
Metabologia**

**Não numerar esta página #####**

**Expressão de IL1- $\beta$  em sítios com periodontite crônica de pacientes com Diabetes mellitus****Tipo 2 associados ao uso de Doxíciclina.****Expression of IL1- $\beta$  in sites of chronic periodontitis of Type 2 Diabetes Mellitus associate****Doxycycline use.**

Gisele Toyama<sup>1</sup>, Taline Karim Vendrame<sup>2</sup>, Fernanda Colet<sup>2</sup>, Francielly Andressa Felipetti<sup>3</sup>,  
Maria Lucia Bonfleur<sup>4</sup>, Carlos Augusto Nassar<sup>5</sup>, Patricia Oehlmeyer Nassar<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médica Endocrinologista – Cascavel - Brasil

<sup>2</sup> Cirurgiã-Dentista – Cascavel - Brasil

<sup>3</sup> Acadêmica do Mestrado em Biociências e Saúde da UNIOESTE - Cascavel - Brasil

<sup>4</sup> Prof. Adjunto da Disciplina de Fisiologia da UNIOESTE – Cascavel - Brasil

<sup>5</sup> Prof. Adjunto da Disciplina de Periodontia da UNIOESTE – Cascavel - Brasil

Curso de Odontologia - Disciplina de Periodontia - Universidade Estadual do Oeste do Paraná –  
UNIOESTE

Endereço para Correspondência: Rua Pernambuco, 593 – apto 504 – Centro – CEP: 85810-020  
– Centro – Cascavel – PR – A/C Patricia Oehlmeyer Nassar

Telefone: (45) 91170903– e-mail: ponassar@yahoo.com

Título Abreviado: Doença periodontal X Diabetes

Periodontal disease X Diabetes Mellitus

Palavras chave: Diabetes Melito, periodontite, doxíciclina, citocinas

Key words: Diabetes Mellitus, periodontitis, doxycycline, cytokines

Número de palavras: 2970

Tipo de manuscrito: Artigo Original

## RESUMO

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a maior incidência e severidade da doença periodontal em pacientes diabéticos. Estes incluem: disfunção de leucócitos polimorfonucleares, alterações vasculares, síntese alterada de colágeno e glicosaminoglicanos, produção desregulada de citocinas, e a formação de produtos finais da glicação avançada. O objetivo deste estudo foi determinar os parâmetros clínicos e sanguíneos, bem como a expressão de IL-1 $\beta$  em pacientes portadores de Diabetes mellitus tipo 2, submetidos a Terapia Periodontal Básica, associada ou não ao uso de antimicrobiano após o período total de 6 meses. Foram selecionados 40 pacientes, com faixa etária de 30 a 60 anos, que foram divididos em 2 grupos: Grupo 1: Controle mecânico + Tratamento periodontal básico; Grupo 2: Controle mecânico + Tratamento periodontal básico + Doxiciclina 100 mg via oral por 14 dias. Os resultados mostraram que houve uma melhora de todos os parâmetros clínicos periodontais avaliados, assim como dos níveis de Hemoglobina glicada e Glicemia em jejum em ambos os grupos tratados após 6 meses. No grupo 2, houve uma melhora mais expressiva do índice gengival e dos exames de hemoglobina glicada e glicemia em jejum, bem como uma expressão significativamente menor de IL1- $\beta$  no fluido crevicular gengival deste pacientes ao final do período experimental. Sugere-se que a terapia periodontal básica associada ao uso de doxiciclina é mais eficiente para o controle clínico e glicêmico de pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com doença periodontal, bem como na redução de IL1- $\beta$  no fluido crevicular gengival deste pacientes.

## ABSTRACT

Several mechanisms have been proposed to explain the greater incidence and severity of periodontal disease in diabetic subjects, including polymorphonuclear leukocyte dysfunction, vascular changes, altered collagen and glycosaminoglycan synthesis, deregulated cytokine production, and the formation of advanced glycation end-products. The aim of this study was to determine the clinical parameters and blood, as well as a expression of IL1- $\beta$  in patients with type 2

diabetes mellitus undergoing Basic Periodontal Therapy with or without the use of antimicrobials after the total period of 6 months. We selected 40 patients, aged 30 to 60, who were divided into 2 groups: group 1: controlled mechanical + basic periodontal treatment, Group 2: controlled mechanical + basic periodontal treatment + Doxycycline 100 mg orally for 14 days. The results showed an improvement in all clinical periodontal parameters evaluated as well as the levels of glycated hemoglobin and fasting plasma glucose in both treated groups after 6 months. In group 2, there was a greater improvement in gingival index and tests of glycated hemoglobin and fasting glucose, as well as a significantly lower expression of IL1- $\beta$  in gingival crevicular fluid of these patients end of the experimental period. It is suggested that the basic periodontal therapy associated with the use of doxycycline is more efficient for the clinical and glycemic control in patients with type 2 Diabetes Mellitus with periodontal disease, as well as IL1- $\beta$  reduction in gingival crevicular fluid of the patient.

## **I- INTRODUÇÃO**

Diabetes mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizado pela hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina. A hiperglicemia crônica do diabetes está associada a injúrias, disfunções e falhas de vários órgãos a longo prazo, especialmente os olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (1).

Diabetes mellitus tipo 2 é caracterizada pela função prejudicada da insulina devido a alterações nas moléculas de insulina e/ou os seus receptores celulares, sendo o tipo mais prevalente de DM entre a meia-idade. Vários estudos têm demonstrado que a prevalência da progressão, e severidade das doenças periodontais são superiores em indivíduos diabéticos quando comparado com os não-diabéticos, apoiando o DM como um fator de risco para periodontite (2). Além disso, estudos clínicos têm demonstrado uma associação positiva entre o pobre controle glicêmico e a severidade da doença periodontal (3,4,5).

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a maior incidência e severidade da doença periodontal em pacientes diabéticos. Estes incluem: disfunção de leucócitos

polimorfonucleares, alterações vasculares, síntese alterada de colágeno e glicosaminoglicanos, produção desregulada de citocinas, e a formação de produtos finais da glicação avançada. Os produtos finais da glicação avançada, através dos seus receptores, induz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como a prostaglandina E2, Interleucina-1 $\beta$  (IL1- $\beta$ ), Interleucina-6, e factor de necrose tumoral- $\alpha$  (6).

Recentemente, novos dados surgiram, indicando que a presença da periodontite ou infecção periodontal pode aumentar o risco de complicações diabéticas, principalmente o controle glicêmico deficiente (7). Sendo assim, a questão lógica é se o tratamento periodontal pode melhorar o controle glicêmico. Diversos investigadores buscaram a resposta a essa pergunta usando tratamento mecânico periodontal como intervenção terapêutica (3,8,9,10,11). Em geral, estes estudos não conseguiram detectar melhora no nível de hemoglobina glicada apenas com raspagem e alisamento radicular.

Antibióticos sistêmicos atingem as bolsas periodontais através do fluido crevicular gengival, que é um tipo de transudato. Estes auxiliam na redução da quantidade de bactérias na mucosa bucal e da língua, reduzindo assim potenciais fontes de recolonização das bolsas periodontais. Além disso, antibióticos sistêmicos irão destruir os microorganismos nas áreas mais profundas quando estes invadem o tecido periodontal, que podem não ser atingidas pela aplicação de tratamentos tópicos. Os antibióticos sistêmicos mais comuns incluem clindamicina, metronidazol, penicilina e as tetraciclina (12).

Embora pesquisas tenham mostrado que a concentração de tetraciclina no fluido crevicular gengival varia consideravelmente entre os pacientes, uma vantagem da utilização de antibióticos da família das tetraciclina é que, além da sua ação antimicrobiana, eles também inibem a atividade das metaloproteinases. As metaloproteinases são enzimas dependentes de zinco. A tetraciclina causa a quelação de zinco (assim como de cálcio), que inibe a atividade das enzimas. A tetraciclina pode também diminuir a expressão intracelular de metaloproteinase. Porém, tem sido mostrado que a doxiciclina é a mais eficiente das tetraciclina em inibir as metaloproteinases. Esta ação inibitória

previne a degradação de colagénio no ligamento periodontal e a resultante formação de bolsas periodontais e perda de inserção dos dentes (12).

## **II- PROPOSIÇÃO**

O objetivo primário deste estudo foi quantificar a expressão de IL-1 $\beta$  no fluido crevicular gengival de diabéticos tipo 2 que foram submetidos a terapia periodontal básica, associada ou não ao uso de antimicrobiano.

Os objetivos secundários deste estudo foram determinar os parâmetros clínicos e os níveis glicêmicos de diabéticos tipo 2 e associá-los a expressão de IL-1 $\beta$  submetidos a terapia periodontal básica associada ou não ao uso de antimicrobiano.

## **III- MATERIAL E MÉTODO**

Foram selecionados 40 pacientes, com faixa etária de 30 a 60 anos, portadores de Diabetes mellitus Tipo 2. Como critérios específicos de inclusão os pacientes deveriam apresentar diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2, com controle metabólico inadequado. Para ser considerado um controle metabólico inadequado, indivíduos deveriam apresentar exame de hemoglobina glicada (HbA1c) > 7%, justificando que, como 6% é considerado o limite superior para um paciente portador de DM bem controlado, 1% acima deste valor diminuiria os riscos deste paciente estar em estado de alteração metabólica transitória. Além disso, os pacientes deveriam apresentar autorização por escrito do endocrinologista responsável para serem submetidos ao exame clínico periodontal.

Como critérios de inclusão na amostra os pacientes poderiam ser de ambos os sexos e deveriam apresentar periodontite crônica moderada à severa, localizada ou generalizada, com pelo menos 6 sítios com profundidade de sondagem acima de 5mm e nível de inserção clínica maior ou igual a 4mm, com sangramento a sondagem e inflamação gengival, livres de cáries e/ou próteses ao exame clínico. Os dentes deveriam se apresentar em posição normal, com um número mínimo de 20 dentes, na arcada com o exame clínico realizado nas faces vestibular, lingual/palatina, mesial e distal.

Como critérios de exclusão os pacientes deveriam apresentar história positiva de antibioticoterapia nos últimos seis meses e de antiinflamatórios, esteróides ou não-esteróides, nos três meses antecedentes ao estudo; história positiva de gestação; história positiva de uso de anticoncepcional ou qualquer outra forma de hormônio; história positiva de tabagismo ou interrupção definitiva do hábito há, no mínimo, 5 anos; história positiva de tratamento periodontal nos últimos 12 meses, portadores de diabetes compensado ( $HbA1c < 7\%$ ).

### **Avaliação Clínica**

O exame clínico inicial foi realizado por um único examinador previamente treinado, que através de uma sonda periodontal do Tipo WILLIAMS no. 23, determinou:

- 1- Índice de Placa de SILNESS & LÖE (13).
- 2- Índice gengival de LÖE & SILNESS (14).
- 3- Profundidade de sondagem: distância do fundo de sulco até a margem gengival em seis pontos: méso-vestibular, vestibular, disto-vestibular, disto-lingual/palatina, lingual/palatina e méso-lingual/palatina de cada dente a ser examinado.
- 4- Nível de inserção clínica: corresponde à somatória das medidas da posição da margem gengival e profundidade de sondagem para cada sítio, de cada elemento dentário também determinado nos mesmos pontos da profundidade de sondagem.
- 5- Sangramento a sondagem: presença ou ausência de sangramento, decorrido um tempo de 30 segundos depois de mensurada a profundidade de sondagem.

### **Avaliação laboratorial:**

A cada paciente pertencente ao projeto foi solicitado, nos períodos inicial, 90 e 180 dias, o exame sanguíneo dos seguintes parâmetros:

- 1- Hemoglobina glicada
- 2- Glicemia em jejum

Após o exame clínico e a avaliação laboratorial inicial, os pacientes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos, com 20 pacientes cada, sendo que no grupo 1 foi realizada terapia

periodontal básica e no grupo 2 além da terapia periodontal básica, foi administrada doxiciclina via oral por 14 dias.

Os pacientes foram avaliados por um período total de 6 meses, sendo que o exame clínico e laboratorial foram realizados nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Em cada visita os pacientes, de ambos os grupos, receberam a correta instrução do controle mecânico da placa e a terapia periodontal de suporte, conforme o quadro 1.

### **Análise da Expressão de IL-1 $\beta$**

Foram selecionados, para ambos os grupos, 5 a 6 sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm e com sangramento à sondagem (sítios profundos) e 5 a 6 sítios com profundidade de sondagem menor ou igual a 3 mm e com sangramento à sondagem (sítios rasos), em dentes diferentes, não-adjacentes. Inicialmente, foi removida a placa bacteriana supragengival dos sítios selecionados e então a região foi isolada com rolos de algodão estéreis e gentilmente seca com jato de ar. O fluido sulcular estagnado foi coletado com a introdução de um cone de papel absorvente esterelizado mantido durante 30 segundos nos sítios selecionados, sendo descartada a amostra contaminada com sangue. Os cones contendo o fluido de sítios com as mesmas características de cada paciente foram acondicionadas em um único tubo de *ependorf* contendo 100  $\mu$ L de uma solução à base de PBS (phosphate-buffered saline), associada a um coquetel de inibidores de protease (Quadro 2), para a manutenção da viabilidade das substâncias e imediatamente congelados em freezer à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Após a coleta, os cones de papel permaneceram nos tubos de *ependorfs* por 40 minutos, à temperatura ambiente, para posterior remoção das mesmas e centrifugação dos *ependorfs* a 3000 giros por 5 minutos em temperatura ambiente. O sobrenadante foi coletado e acondicionado em novo *ependorf* estéril e congelado em freezer a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Essas amostras foram utilizadas para avaliação da quantidade de Interleucina 1beta (IL1- $\beta$ ), por meio de análise por Ensaio de Imunoabsorção Acoplado a Enzimas (ELISA) (15).

### **Análise Estatística**

Os dados das avaliações clínicas e laboratoriais obtidos foram analisados e avaliados através dos testes ANOVA um critério, e quando foi encontrado diferenças estatisticamente significantes, o teste de Tukey foi realizado para determinar diferença entre grupos, com nível de significância de 5%, já que todos os parâmetros apresentaram distribuição normal, após a aplicação do teste de Shapiro-Wilk. Os dados obtidos da expressão de IL-1 $\beta$ , foram analisados através do Teste T-Student.

#### **IV- RESULTADOS**

##### *Avaliação Clínica*

A Tabela 1 mostra as médias das porcentagens do Sangramento à Sondagem e do Índice de Placa dos três períodos realizados (0, 90 e 180 dias) em todos os grupos tratados de acordo com a tabela 1.

Tanto no grupo 1 quanto no grupo 2, houve uma diminuição do Sangramento à Sondagem após o período avaliado de 180 dias. No grupo 1, a média de porcentagem de  $39,8 \pm 1,37$  no período inicial, diminuiu para  $29,7 \pm 0,53$  aos 180 dias, com uma diminuição de 10,1% neste período. Por outro lado, no grupo 2, a média de porcentagem de  $31,4 \pm 1,63$  no período inicial, diminuiu para  $26,0 \pm 1,27$  aos 180 dias, com uma diminuição de 5,4% neste período, sendo que dos 90 para os 180 dias houve um aumento deste índice de  $18,1 \pm 1,18$  para  $26,0 \pm 1,27$ .

Com relação ao Índice de Placa, houve também uma diminuição após o período avaliado de 180 dias em ambos os grupos. No grupo 1, a média de porcentagem de  $39,8 \pm 0,96$  no período inicial, aumentou para  $44,6 \pm 0,79$  aos 90 dias e depois diminuiu para  $33,4 \pm 0,40$  aos 180 dias, com uma diminuição de 6,4% ao final dos 180 dias. Assim também ocorreu no grupo 2, onde, houve um aumento de  $41,0 \pm 2,54$  no período inicial, para  $45,4 \pm 1,82$  aos 90 dias e uma diminuição aos 180 dias para  $39,0 \pm 1,74$ , sendo esta diminuição de 2,0% no período de 180 dias.

Com relação ao Índice Gengival, houve também uma diminuição após o período avaliado de 180 dias, em ambos os grupos, sendo que no grupo 1 a média de porcentagem de  $16,8 \pm 0,33$  no período inicial, diminuiu para  $15,4 \pm 0,37$  aos 180 dias, com uma diminuição de 1,4% neste

período. Já no grupo 2, a média de porcentagem de  $11,1 \pm 0,78$  no período inicial, diminuiu para  $7,4 \pm 0,25$  aos 180 dias, com uma diminuição de 3,7% neste período.

A Tabela 2 mostra as médias da Profundidade de Sondagem e do Nível de Inserção dos 3 períodos realizados (0, 90 e 180 dias) em todos os grupos tratados de acordo com o quadro 1.

Com relação à profundidade de sondagem, houve uma diminuição da profundidade do período inicial para o período de 90 dias em ambos os grupos (de  $2,7 \pm 0,8$  para  $2,6 \pm 0,2$  no grupo 1 e de  $2,2 \pm 0,5$  para  $1,9 \pm 0,2$  no grupo 2), sendo significativa apenas no grupo 2, porém após 180 dias houve uma diminuição significativa no grupo 1 para  $2,2 \pm 0,3$  e uma manutenção da profundidade de sondagem ( $1,9 \pm 0,2$ ) no grupo 2.

Com relação ao nível de inserção, houve uma diminuição não significativa tanto no grupo 1 quanto no grupo 2 após 90 dias (de  $3,3 \pm 1,4$  para  $3,2 \pm 0,8$  no grupo 1 e de  $3,6 \pm 1,2$  para  $3,4 \pm 1,3$  no grupo 2), mantendo-se constante após 180 dias em ambos os grupos ( $3,2 \pm 0,4$  no grupo 1 e  $3,4 \pm 1,5$  no grupo 2).

#### *Avaliação Laboratorial*

A Tabela 3 mostra as médias dos valores de Hemoglobina Glicada dos 3 períodos realizados (0, 90 e 180 dias) em ambos os grupos tratados de acordo com a quadro 1.

Houve uma melhora em ambos os grupos ao final de 180 dias (de  $9,9 \pm 0,33$  para  $8,8 \pm 0,25$  no grupo 1 e de  $9,7 \pm 1,6$  para  $7,8 \pm 0,45$  no grupo 2). A diminuição no grupo 1 foi de 1,1 mg/dL do período inicial para o período final, sendo esta diminuição de 11,1% e no grupo 2 foi de 1,9 mg/dL neste mesmo período, sendo esta diminuição de 19,6%.

A Tabela 4 mostra as médias dos valores de Glicemia em Jejum dos 3 períodos realizados (0, 90 e 180 dias) em ambos os grupos tratados de acordo com o quadro 1.

Houve uma diminuição no período de 180 dias em ambos os grupos (de  $208,8 \pm 5,23$  para  $181,0 \pm 3,22$  no grupo 1 e de  $207,0 \pm 8,91$  para  $165,3 \pm 5,55$  no grupo 2).

#### *Análise da Expressão da IL1- $\beta$*

A Tabela 5 mostra as médias dos valores da expressão de IL1- $\beta$  após 180 dias em ambos os grupos tratados de acordo com quadro 1.

Após o período final de 180 dias, foi possível observar uma quantidade menor de IL1- $\beta$  no grupo 2, que recebeu tratamento adjunto de doxiciclina do que no grupo 1 que não recebeu ( $6,7 \pm 1,8$  e  $5,6 \pm 1,3$ , respectivamente).

## V- DISCUSSÃO

Embora a relação clínica entre a periodontite e o DM esteja bem estabelecida, poucas investigações têm focado na resposta imunoinflamatória nos sítios com periodontite em indivíduos com DM. Adicionalmente, os mecanismos celular e molecular que poderiam explicar a destruição clínica periodontal mais severa observada em indivíduos diabéticos pobremente controlados quando comparado com indivíduos bem controlado, ainda é incerto (2). Por isso objetivamos, neste estudo avaliar o nível de IL1- $\beta$  no fluido crevicular gengival e associá-los aos parâmetros clínicos e sanguíneos de pacientes diabéticos com periodontite após realizado o tratamento periodontal básico associado ou não ao uso de doxiciclina 100mg durante 14 dias.

Poucos são os estudos encontrados na literatura avaliando o uso da doxiciclina como adjunto ao tratamento periodontal básico. Miller et al. (16), em um estudo piloto não controlado, avaliou o efeito do debridamento mecânico, bochechos de clorexidina (30 segundos duas vezes por dia), e doxiciclina (100 mg duas vezes por dia, durante 1 dia e uma vez por dia durante 13 dias) em nove casos. Cinco pacientes apresentaram melhora na condição periodontal, manifestada pela redução do sangramento durante a sondagem do sulco gengival, e tiveram uma diminuição significativa nos níveis de HbA1c, de 8,7% para 7,8% ( $p < 0,01$ ). Os outros quatro pacientes não tiveram melhora na condição periodontal e não tiveram uma melhoria global dos níveis de HbA1c.

Neste estudo, não utilizamos a solução clorexidina para bochecho como adjunto ao tratamento periodontal básico, mas foi possível observar uma melhora de todos os parâmetros clínicos e laboratoriais após o período de 6 meses em ambos os grupos. No entanto, a doxiciclina demonstrou resultados satisfatórios quando comparado ao grupo placebo que não utilizou doxiciclina, principalmente no índice gengival, onde houve uma diminuição mais expressiva e nos valores de hemoglobina glicada e da glicemia em jejum. Observando-se os valores da hemoglobina glicada, foi possível observar que no grupo 2 a porcentagem de diminuição foi significativamente maior e além disso, os valores finais chegaram mais próximos dos valores considerados bons para o

controle metabólico do paciente diabético do que no grupo 1. Estes achados estão de acordo com o estudo de Grossi et al. (17), que relataram achados contundentes de uma intervenção experimental caracterizando 113 índios pima com diabetes tipo 2 e periodontite que receberam tratamento mecânico combinado com vários regimes antimicrobianos. Todos os grupos que receberam tratamento com doxiciclina mostraram reduções da profundidade de sondagem e de *Porphyromonas gingivalis* subgingival comparado ao grupo controle que não recebeu doxiciclina. Além disso, estes grupos mostraram reduções significativas de 10% em seus níveis de hemoglobina glicada num período de 3 meses.

A IL1- $\beta$  é uma citocina de reabsorção óssea que também medeia a destruição de tecidos moles, estimulando a produção de prostaglandina E e colagenase. Estudos prévios demonstram que o fluido crevicular gengival de indivíduos diabéticos pode conter níveis mais elevados de ambas citocinas, prostaglandina E2 e IL1- $\beta$ , que o fluido crevicular gengival de indivíduos saudáveis (6). No entanto, nenhum estudo relata os níveis de IL1- $\beta$  no fluido crevicular gengival de pacientes diabéticos recebendo doxiciclina associada ao tratamento periodontal básico.

O método ELISA é uma técnica baseada na reação antígeno/anticorpo. Os resultados apresentados mostraram que os valores da expressão de IL1- $\beta$  no fluido crevicular gengival de pacientes diabéticos foram significativamente menores ( $p < 0,05$ ) no grupo que recebeu doxiciclina associada ao tratamento periodontal básico ao final de 6 meses.

Em geral, a maioria dos estudos relatam níveis elevados de IL-1 $\beta$  no fluido crevicular gengival de pacientes diabéticos e aumento da expressão de IL-1 $\beta$  conforme a severidade da inflamação periodontal aumenta, o que é consistente com a hipótese de que a hiperglicemia contribui para uma intensificada resposta inflamatória, e sugere um mecanismo para explicar a associação entre o pobre controle glicêmico e destruição periodontal (18).

## **VI-CONCLUSÃO**

Dentro dos limites deste estudo e com base na significância clínica dos resultados encontrados, podemos concluir que no grupo que recebeu doxiciclina sistêmica associada a terapia

periodontal básica houve uma expressão significativamente menor de IL1- $\beta$  no fluido crevicular gengival ao final do período experimental.

Após 6 meses, em ambos os grupos tratados, houve uma melhora de todos os parâmetros clínicos periodontais avaliados. Entretanto, no grupo que recebeu terapia com doxiciclina associada a terapia periodontal básica, houve uma melhora mais expressiva do índice gengival e dos exames de hemoglobina glicada e glicemia em jejum ao final do período experimental.

Considerando que a amostra estudada foi pequena, podemos sugerir que a terapia periodontal básica associada ao uso de doxiciclina é mais eficiente para o controle clínico e glicêmico de pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com doença periodontal, bem como apresentou menor expressão da IL1- $\beta$  no fluido crevicular gengival destes pacientes.

Quadro 1. Distribuição dos 40 pacientes de acordo com os tratamentos propostos

<b>Grupos</b>	Inicial	90 dias	180 dias
<b>Grupo 1:</b> Paciente Diabético	Exames clínicos e laboratoriais. Controle mecânico (Técnica de Bass modificada + fio dental). Terapia Periodontal Básica.	Exames clínicos e laboratoriais. Terapia Periodontal de Suporte.	Exames clínicos e laboratoriais. Terapia Periodontal de Suporte Análise imunológica
<b>Grupo 2:</b> Paciente Diabético	Exames Clínicos e laboratoriais. Controle mecânico (Técnica de Bass modificada + fio dental) Terapia Periodontal Básica. Doxiciclina 100 mg via oral por 14 dias	Exames clínicos e laboratoriais. Terapia periodontal de suporte.	Exames clínicos e laboratoriais. Terapia periodontal de suporte. Análise imunológica

**Quadro 2.** Composição do coquetel imunológico

- solução tampão fosfato	500 ml
- soro de albumina bovina (BSA, 1mg/ml)	500 µg
- antipain (1µg/ml)	500 µg
- aprotinin (1µg/ml)	500 µg
- leupeptin hydrochloride (1µg/ml)	500 µg
- N-ethylmaleimide (1mM)	62,5 mg
-N-Dodecyl-N,N-Dimethyl-3-Ammonio-1-propanesulfonate (50µg/ml)	25,0 mg

*Tabela 1* Valores do Sangramento à Sondagem, Índice de Placa e Índice Gengival em ambos os grupos nos períodos de 0, 90 e 180 dias. Os valores representam média  $\pm$  desvio padrão. Os resultados são expressos em porcentagens.

	<u>Sangramento</u>	<u>à Sondagem</u>	<u>Índice</u>	<u>de Placa</u>	<u>Índice</u>	<u>Gengival</u>
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
0	38,9 $\pm$ 1,37	31,4 $\pm$ 1,63	39,8 $\pm$ 0,96	41,0 $\pm$ 2,54	16,8 $\pm$ 0,33	<b>11,1<math>\pm</math> 0,78</b>
90 dias	36,2 $\pm$ 1,16*	18,1 $\pm$ 1,18*	44,6 $\pm$ 0,79*	45,4 $\pm$ 1,82*	16,4 $\pm$ 0,17*	<b>8,4 <math>\pm</math> 0,41*</b>
180 dias	<b>29,7 <math>\pm</math> 0,53<sup>‡</sup></b>	<b>26,0 <math>\pm</math> 1,27<sup>‡</sup></b>	<b>33,4 <math>\pm</math> 0,40<sup>‡</sup></b>	<b>39,0<math>\pm</math>1,74<sup>‡</sup></b>	<b>15,4<math>\pm</math> 0,37<sup>‡</sup></b>	<b>7,4<math>\pm</math> 0,25<sup>‡</sup></b>

\*, <sup>‡</sup> (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo.

*Tabela 2.* Valores da Profundidade de Sondagem e Nível de Inserção em ambos os grupos nos períodos de 0, 90 e 180 dias. Os valores representam média  $\pm$  desvio padrão. Os resultados são expressos em milímetros.

	<u>Profundidade</u>	<u>de Sondagem</u>	<u>Nível de</u>	<u>Inserção</u>
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
0	2,7 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 0,5*	3,3 $\pm$ 1,4	<b>3,6 <math>\pm</math> 1,2</b>
90 dias	2,6 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,8	<b>3,4 <math>\pm</math> 1,3</b>
180 dias	<b>2,2 <math>\pm</math> 0,3*</b>	<b>1,9 <math>\pm</math> 0,1</b>	<b>3,2 <math>\pm</math> 0,4</b>	<b>3,4 <math>\pm</math> 1,5</b>

\* (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo.

*Tabela 3.* Valores de Hemoglobina Glicada em ambos os grupos nos períodos de 0, 90 e 180 dias. Os valores representam média  $\pm$  desvio padrão. Os resultados são expressos em médias dos valores em porcentagem.

	<u>Hemoglobina</u>	<u>Glicada</u>
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
1º exame (0)	9,9 $\pm$ 0,33	<b>9,7 <math>\pm</math> 1,60</b>
2º exame (90 dias)	9,0 $\pm$ 0,36*	<b>8,6 <math>\pm</math> 1,70</b>
3º exame (180 dias)	<b>8,8 <math>\pm</math> 0,25<sup>#</sup></b>	<b>7,8 <math>\pm</math> 0,45*</b>

\*, <sup>#</sup> (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo.

*Tabela 4.* Valores de Glicemia em Jejum em ambos os grupos nos períodos de 0, 90 e 180 dias. Os valores representam média  $\pm$  desvio padrão. Os resultados são expressos em médias dos valores em mg/dL.

	<u>Glicemia em</u>	<u>Jejum</u>
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
1º exame (0)	208,8 $\pm$ 5,23	<b>207,0 <math>\pm</math> 8,91</b>
2º exame (90 dias)	193,0 $\pm$ 4,55*	<b>184,0 <math>\pm</math> 8,46*</b>
3º exame (180 dias)	<b>181,0 <math>\pm</math> 3,22<sup>#</sup></b>	<b>165,3 <math>\pm</math> 5,55<sup>#</sup></b>

\*, <sup>#</sup> (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo.

*Tabela 5.* Valores da expressão IL1- $\beta$  em ambos os grupos no período de 180 dias. Os valores representam média  $\pm$  desvio padrão. Os resultados são expressos em médias dos valores em pg/mL.

	<u>Expressão</u>	<u>IL1-<math>\beta</math></u>
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
180 dias	<b>6,7 <math>\pm</math> 1,8</b>	<b>5,6 <math>\pm</math> 1,3*</b>

\* (p<0,05) dados diferentes estatisticamente entre os grupos.

## VII-AGRADECIMENTOS

À Fundação Araucária pelo apoio financeiro e ao Laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo da UNIOESTE - Cascavel

Não há qualquer conflito de interesses por parte dos autores.

## VIII- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002;25:S5-S20.
- 2- Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, Napimoga MH, Bastos MF, Duarte PM. Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects. *J Clin Periodontol* 2010;37:1049–58.
- 3- Seppala B, Ainamo J. A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1994;21:161-4.
- 4- Lim LP, Tay FB, Sum CF, Thai AC. Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2007;34:118–23.
- 5- Chen L., Wei B., Li J., Liu F., Xuan D., Xie B., Zhang J. Association of periodontal parameters with metabolic level and systemic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2010;81:364–71.
- 6- Duarte PM, De Oliveira MCG, Tambeli CH, Parada CA, Casati MZ, Nociti FH JR. Overexpression of interleukin-1b and interleukin-6 may play an important role in periodontal breakdown in type 2 diabetic patients. *J Periodont Res* 2007; 42:377–81.
- 7- Williams RC, Paquette D. Periodontite como fator de risco para Doença Periodontal. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*; Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2005. Cap. 16. 357-75p.
- 8- Aldridge JP, Lester V, Watts TLP, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1995;22:271-5.

- 9- Smith GT, Greenbaum CJ, Johnson BD, Persson GR. Short-term responses to periodontal therapy in insulin-dependent diabetic patients. *J Periodontol* 1996;67:794-802.
- 10- Christgau M, Pallitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: Clinical, microbiological and immunologic results. *J Clin Periodontol* 1998;.25:112-24.
- 11- Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2001;28:306-10
- 12- Herring ME, Shah SK. Periodontal Disease and Control of Diabetes Mellitus. *J Am Osteopath Assoc* 2006;106(7): 416-21.
- 13- Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II – Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol. Scand* 1964;.22:121-35.
- 14- Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I – Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-51.
- 15- Toledo FA. Detecção de diferentes microrganismos na periodontite crônica, da glicoproteína EMMPRIN (CD-147) e sua correlação com a produção de MMP-2 e MMP-9 [dissertação mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2012.
- 16- Miller LS, Manwell MA, Newbold D, Reding ME, Rasheed A, Blodgett J, et al. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. *J Periodontol* 1992; 63:843 –8.
- 17- Grossi SG, Skrepcinski FB, Decaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol* 1997;68:713-9.
- 18- Hanes PJ, Krishna R. Characteristics of inflammation common to both diabetes and periodontitis: are predictive diagnosis and targeted preventive measures possible? *EPMA Journal* 2010;1:101–16.

## 5.1 ANEXO B: Normas da revista científica

### INSTRUÇÕES PARA AUTORES

#### ARTIGOS ORIGINAIS

O artigo original é um relatório científico dos resultados de pesquisa original, clínica ou laboratorial, que não tenha sido publicado, ou submetido para publicação, em outro periódico, seja em papel ou eletronicamente. O artigo original não deve exceder 3600 palavras no texto principal, não deve incluir mais de seis figuras e tabelas e ter até 35 referências.

#### Preparação do manuscrito

##### *FORMATO GERAL*

Todos os manuscritos (MS) devem ser apresentados em formato de coluna única, seguindo as seguintes orientações:

- O manuscrito deve ser apresentado em formato Word.
- Todo o texto deve ser em espaço duplo, com margens de 2 cm de ambos os lados, usando fonte Times New Roman ou Arial, tamanho 11.
- Todas as tabelas e figuras devem ser colocadas após o texto e devem ser legendadas. Os MS submetidos devem ser completos, incluindo a página de título, resumo, figuras e tabelas. Documentos apresentados sem todos esses componentes serão colocados em espera até que o manuscrito esteja completo.

##### *RESUMOS*

Todos os artigos originais, comunicados rápidos e relatos de casos deverão ser apresentados com resumos de no máximo 250 palavras. O resumo deve conter informações claras e objetivas sobre o estudo de modo que possa ser compreendido, sem consulta ao texto. O resumo deve incluir quatro seções que refletem os títulos das seções do texto principal. Todas as informações relatadas no resumo deve ter origem no MS. Por favor, use frases completas para todas as seções do resumo.

##### *INTRODUÇÃO*

O propósito da introdução é estimular o interesse do leitor para o trabalho em questão com uma perspectiva histórica e justificando os seus objetivos.

##### *MATERIAIS E MÉTODOS*

Devem ser descritos em detalhe como o estudo foi conduzido de forma que outros investigadores possam avaliar e reproduzir o trabalho. A origem dos hormônios, produtos químicos incomuns, reagentes e aparelhos devem ser indicados. Para os métodos modificados, apenas as novas modificações devem ser descritas.

##### *RESULTADOS E DISCUSSÃO*

A seção Resultados deve apresentar brevemente os dados experimentais tanto no texto quanto por tabelas e / ou figuras. Deve-se evitar a repetição no texto dos resultados apresentados nas tabelas. Para mais detalhes sobre a preparação de tabelas e figuras, veja abaixo. A Discussão deve se centrar na interpretação e

significado dos resultados, com comentários objetivos, concisos, que descrevem sua relação com outras pesquisas nessa área. Na Discussão devemos evitar a repetição dos dados apresentados em Resultados, pode conter sugestões para explicá-los e deve terminar com as conclusões.

### *REFERÊNCIAS*

As referências da literatura devem estar em ordem numérica (entre parênteses), de acordo com a citação no texto, e listadas na mesma ordem numérica no final do manuscrito, em uma página separada. Os autores são responsáveis pela exatidão das referências. O número de referências citadas deve ser limitado, como indicado acima, para cada categoria de apresentação.

### *TABELAS*

As tabelas devem ser apresentadas no mesmo formato que o artigo (Word). Atenção: não serão aceitas tabelas como arquivos de Excel. As tabelas devem ser auto-explicativas e os dados não devem ser repetidos no texto ou em figuras e conter as análises estatísticas. As tabelas devem ser construídas de forma simples e serem compreensíveis sem necessidade de referência ao texto. Cada tabela deve ter um título conciso. Uma descrição das condições experimentais pode aparecer em conjunto como nota de rodapé.

### *GRÁFICOS E FIGURAS*

Todos os gráficos ou Figuras devem ser numerados. Os autores são responsáveis pela formatação digital, fornecendo material adequadamente dimensionado. Todas as figuras coloridas serão reproduzidas igualmente em cores na edição online da revista, sem nenhum custo para os autores. Os autores serão convidados a pagar o custo da reprodução de figuras em cores na revista impressa. Após a aceitação do manuscrito, a editora fornecerá o valor dos custos de impressão.

### *FOTOGRAFIAS*

Os ABE&M preferem publicar fotos de pacientes sem máscara. Encorajamos os autores a obter junto aos pacientes ou seus familiares, antes da submissão do MS, permissão para eventual publicação de imagens. Se o MS contiver imagens identificáveis do paciente ou informações de saúde protegidas, os autores devem enviar autorização documentada do próprio paciente, ou pais, tutor ou representante legal, antes do material ser distribuído entre os editores, revisores e outros funcionários dos ABE&M. Para identificar indivíduos, utilizar uma designação numérica (por exemplo, Paciente 1); não utilizar as iniciais do nome.

### *UNIDADES DE MEDIDA*

Os resultados devem ser expressos utilizando o Sistema Métrico. A temperatura deve ser expressa em graus Celsius e tempo do dia usando o relógio de 24 horas (por exemplo, 0800 h, 1500 h).

### *ABREVIATURAS PADRÃO*

Todas as abreviaturas no texto devem ser definidas imediatamente após a primeira utilização da abreviatura.

## *PACIENTES*

Para que o MS seja aceito para submissão, todos os procedimentos descritos no estudo devem ter sido realizados em conformidade com as diretrizes da Declaração de Helsinque e devem ter sido formalmente aprovados pelos comitês de revisão institucionais apropriados, ou seu equivalente.

As características das populações envolvidas no estudo devem ser detalhadamente descritas. Os indivíduos participantes devem ser identificados apenas por números ou letras, nunca por iniciais ou nomes. Fotografias de rostos de pacientes só devem ser incluídos se forem cientificamente relevantes. Os autores devem obter o termo de consentimento por escrito do paciente para o uso de tais fotografias. Para mais detalhes, consulte as Diretrizes Éticas.

Os pesquisadores devem divulgar aos participantes do estudo potenciais conflitos de interesse e devem indicar que houve esta comunicação no MS.

## **6. ARTIGO CIENTÍFICO 3**

### **AVALIAÇÃO DE DIFERENTES MODALIDADES DE TRATAMENTOS EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 E DOENÇA PERIODONTAL**

**Será Submetido a Revista Diabetes Research and Clinical Practice**

## **AValiação de diferentes modalidades de tratamentos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença periodontal**

Gisele Toyama<sup>1</sup>, Francielly Andressa Felipetti<sup>2</sup>, Kawana Priscila Bertoldo<sup>3</sup>, Carlos Augusto Nassar<sup>4</sup>, Patricia Oehlmeyer Nassar<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médica Endocrinologista – Mestranda em Biociências e Saúde - Cascavel - Brasil

<sup>2</sup> Cirurgiã-Dentista – Mestre em Biociências e Saúde - Cascavel - Brasil

<sup>3</sup> Cirurgiã-Dentista - Cascavel - Brasil

<sup>4</sup> Prof. Adjunto da Disciplina de Periodontia da UNIOESTE – Cascavel - Brasil

Curso de Odontologia - Disciplina de Periodontia - Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE

Endereço para Correspondência: Rua Pernambuco, 593 – apto 504 – Centro – CEP: 85810-020 – Centro – Cascavel – PR – A/C Patricia Oehlmeyer Nassar

Telefone: (45) 9117 0903 – e-mail: ponassar@yahoo.com

### **RESUMO**

O diabetes tipo 2 (DM2) é um fator de risco para periodontite, assim como, a periodontite piora o controle glicêmico. O tratamento da periodontite reduz a glicemia, entretanto, não existe consenso de qual tratamento periodontal é o melhor em diabéticos. **Objetivo:** Avaliar a efetividade de duas modalidades de tratamento periodontal em diabéticos: Raspagem e Alisamento Radicular Convencional (RAR) e a desinfecção Total de Boca em Estágio Único (DBEU) **Metodologia:** Foram selecionados 20 pacientes com DM2 e periodontite, estes foram divididos em dois grupos: Grupo 1: RAR; Grupo 2: DBEU. As análises foram realizadas aos 0, 3 e 6 meses, incluindo parâmetros clínicos periodontais e a quantidade de fluido crevicular gengival. Foram dosadas a hemoglobina glicada (HbA1c), a glicemia em jejum (GJ) e a expressão IL1 $\beta$ . **Resultados:** Após 6 meses, houve uma melhora da GJ, dos parâmetros clínicos periodontais e da quantidade de fluido crevicular gengival em ambos os grupos. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa na expressão de IL-1 $\beta$  após 180 dias. **Conclusão:** Foi possível sugerir que o tratamento periodontal convencional é superior à desinfecção total em estágio único, tanto em relação ao controle glicêmico, quanto em relação aos parâmetros periodontais de sangramento a sondagem e área de fluido gengival, bem como em relação a variação dos valores de expressão de IL1- $\beta$ , apesar de não haver diferença significativa entre os valores iniciais e finais em cada grupo .

**Palavras-chaves:** Diabetes Mellitus, Periodontite, Desinfecção total de boca em estágio único, controle glicêmico

## ABSTRACT

The type 2 diabetes (DM2) is a risk factor for periodontal disease, as well as the periodontal disease makes the glycemic control more difficult. The periodontal disease treatment reduces glycemia; however, there is no consensus on which is the best periodontal treatment in diabetic patients. **Objective:** Evaluating different modalities of periodontal therapy in diabetics: Conventional periodontal treatment with scaling and root planning (RAR); and the One –stage full-mouth disinfection (DBEU). **Methodology:** 20 patients with DM2 and periodontal disease were selected and divided into two groups: Group 1: RAR; Group 2: DBEU. The analyses were performed at 0, 3 and 6 months, and they included clinical periodontal parameters and the gingival crevicular fluid quantity. The glycated hemoglobin (HbA1c), the fasting glucose (FG) and the expression of IL1- $\beta$  were measured. **Results:** After 6 months, both groups presented FG, clinical periodontal parameters and gingival crevicular fluid quantity improvement. However, there was no significantly statistic difference in the expression of IL - 1 $\beta$  after 180 days. **Conclusion:** When the types of periodontal treatment were compared, it was possible to observe that the conventional periodontal treatment is more effective than the one-stage full-mouth disinfection, as much as in relation to the glycemic control, as to the periodontal parameters of bleeding on probing and gingival fluid area, as well as regarding the variation of expression of IL1 -  $\beta$ , although there was no significant difference between the initial and final values in each group.

**Keywords:** Diabetes, Periodontal disease, One-stage full-mouth disinfection, Glycemic control

## INTRODUÇÃO

Atualmente, entendemos que fatores como patogênese, especificidade bacteriana e susceptibilidade do hospedeiro podem influenciar o início e a progressão da doença periodontal [1]. A resposta do hospedeiro frente à agressão bacteriana pode, portanto, ter um papel protetor ou destrutivo do próprio hospedeiro, levando conseqüentemente, no segundo caso, à deterioração dos tecidos periodontais [2].

Considerando os fatores microbianos e as características do hospedeiro, é importante avaliar o papel dos chamados fatores de risco na progressão da doença periodontal. Dentre eles destacam-se os fatores idade, etnia, nível socioeconômico, tabagismo, diabetes, estresse, entre outros [3].

O diabetes mellitus é um fator de risco para periodontite, assim como, a periodontite piora o controle glicêmico [4]. O risco de periodontite aumenta em aproximadamente 3 vezes em indivíduos diabéticos [4,5]. Já a periodontite grave aumenta a hemoglobina glicada e a prevalência e a gravidade das complicações crônicas do diabetes [6-10].

A inflamação é o elo que relaciona a doença periodontal e o diabetes. A periodontite é uma doença inflamatória crônica cuja inflamação dos tecidos periodontais é estimulada pela presença de biofilme bacteriano subgingival. O diabetes gera um distúrbio inflamatório que exarceba a periodontite. [4,5]. Por outro lado, a periodontite aumenta os

níveis de citocinas em pacientes diabéticos contribuindo com a inflamação sistêmica, esta, reduz a sensibilidade à insulina gerando hiperglicemia [5,11].

Ainda não existe consenso de qual tratamento periodontal é o melhor em diabéticos [12]. Tradicionalmente, o tratamento não-cirúrgico da periodontite envolve uma série de consultas marcadas com espaço de uma semana ou mais. Cada consulta, tipicamente, envolve procedimentos de raspagem e alisamento radicular de um quadrante, dependendo da gravidade da doença [1]. Sabe-se, atualmente, que o sucesso clínico desse modelo tradicional decorre, sobretudo, da redução de periodontopatógenos acompanhada de aumento das bactérias chamadas benéficas [3].

Com a finalidade de evitar a transmissão de patógenos das bolsas periodontais não tratadas para as recentemente instrumentadas, e também para as bolsas em fase de reparação tecidual, o conceito de one-stage-full-mouth disinfection, conhecido como desinfecção total de boca em estágio único (DBEU), foi proposto pelo grupo de pesquisadores de Leuven, Bélgica, coordenado por Marc Quirynen [13]. O protocolo original do grupo incluía a desinfecção de toda a cavidade bucal em um período de 24 horas, além da eliminação de placa e depósitos agregados à superfície dental e medidas preventivas de formação de biofilme utilizando-se enxaguatórios bucais à base de clorexidina. Adicionalmente, promovia-se a desinfecção de reservatórios microbianos bucais, como língua e tonsilas, e irrigação subgingival das bolsas periodontais, tratadas por três vezes em um intervalo de dez minutos também com o uso de clorexidina.

Diante do exposto, esta pesquisa visa avaliar a efetividade de duas modalidades de tratamento periodontal em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 e doença periodontal: Raspagem e Alisamento Radicular Convencional (RAR) e a desinfecção Total de Boca em Estágio Único (DBEU).

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foram selecionados 20 pacientes, de ambos os sexos, com faixa etária de 30 a 60 anos, portadores de diabetes mellitus tipo 2 e periodontite crônica.

Foram incluídos pacientes diabéticos com controle metabólico inadequado definido por hemoglobina glicada (HbA1c) > 7% que apresentavam periodontite crônica, moderada à severa, localizada ou generalizada, com pelo menos 6 sítios, com profundidade de sondagem acima de 5mm e nível de inserção clínica maior ou igual a 4mm, com sangramento a sondagem e inflamação gengival, livres de cáries e/ou próteses ao exame clínico. Os dentes se apresentavam em posição normal, com um número mínimo de 20 dentes, na arcada com o exame clínico foi realizado nas faces vestibular, lingual/palatina, mesial e distal.

Foram excluídos os pacientes que fizeram uso de antibioticoterapia nos últimos seis meses; de antiinflamatórios, esteróides ou não-esteróides, nos últimos três meses; gestantes; tabagistas; os diabéticos compensados (HbA1c ≤ 7%) e o pacientes que foram submetidos a tratamento periodontal nos 12 meses anteriores à pesquisa.

### *Avaliação Clínica*

Foi realizado exame clínico inicial por um único examinador previamente calibrado, através de uma sonda periodontal do Tipo WILLIAMS no. 23, este determinou:

1- Profundidade de sondagem: distância do fundo de sulco até a margem gengival em seis pontos: méso-vestibular, vestibular, disto-vestibular, disto-lingual/palatina, lingual/palatina e méso-lingual/palatina de cada dente a ser examinado.

2- Nível de inserção clínica: corresponde à somatória das medidas da posição da margem gengival e profundidade de sondagem para cada sítio, de cada elemento dentário também determinado nos mesmos pontos da profundidade de sondagem.

3- Sangramento a sondagem: presença ou ausência de sangramento, decorrido um tempo de 30 segundos depois de mensurada a profundidade de sondagem.

#### Avaliação laboratorial:

Foi solicitado a cada paciente glicemia de jejum e hemoglobina glicada, no período inicial, após 3 e após 6 meses de experimento.

Após o exame clínico inicial e a avaliação laboratorial inicial, os pacientes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos, com 10 pacientes cada de acordo com o quadro 1.

#### Análise do Fluido Crevicular Gengival

Foram realizadas duas coletas por dente na porção central da face vestibular e lingual/palatina com tiras de papel filtro (Whatman grau I) de 2x15mm; A área deveria estar seca com o biofilme dental removido, inseridas abaixo da margem gengival por 30 segundos. As tiras de papel foram colocadas imediatamente em solução alcoólica de ninhidrina a 0,2%. As tiras foram fotografadas e analisadas no programa Image Tools 3.0 (The University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas – USA), para determinação da quantidade de fluido absorvido em pixels<sup>2</sup> [14].

#### Análise da Expressão de IL-1 $\beta$

Foram selecionados, para ambos os grupos, 5 a 6 sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm e com sangramento à sondagem (sítios profundos) e 5 a 6 sítios com profundidade de sondagem menor ou igual a 3 mm e com sangramento à sondagem (sítios rasos), em dentes diferentes, não-adjacentes. Inicialmente, foi removida a placa bacteriana supragengival dos sítios selecionados e então a região foi isolada com rolos de algodão estéreis e gentilmente seca com jato de ar. O fluido sulcular estagnado foi coletado com a introdução de um cone de papel absorvente esterelizado mantido durante 30 segundos nos sítios selecionados, sendo descartada a amostra contaminada com sangue. Os cones contendo o fluido de sítios com as mesmas características de cada paciente foram acondicionadas em um único tubo de *ependorfs* contendo 100  $\mu$ L de uma solução à base de PBS (phosphate-buffered saline), associada a um coquetel de inibidores de protease (Quadro 2), para a manutenção da viabilidade das substâncias. Após a coleta, os cones de papel permaneceram nos tubos de *ependorfs* por 40 minutos, à temperatura ambiente, para posterior remoção das mesmas e centrifugação dos *ependorfs* a 3000 giros por 5 minutos em temperatura ambiente. O sobrenadante foi coletado e acondicionado em novo *ependorf* estéril e congelado em freezer a -70°C. Essas amostras foram utilizadas para avaliação da quantidade de Interleucina 1beta (IL1- $\beta$ ), por meio de análise por Ensaio de Imunoabsorção Acoplado a Enzimas (ELISA) [15] no período inicial e no período final de 6 meses.

Quadro 1. Distribuição dos 20 pacientes de acordo com os tratamentos propostos

Grupos	Inicial	3 meses	6 meses
<b>Grupo 1:</b> Paciente Diabético	Raspagem e alisamento radicular convencional (RAR) + Controle mecânico (Técnica de Bass + fio dental) + análise imunológica	Terapia Periodontal de Suporte.	Terapia Periodontal de Suporte Análise imunológica
<b>Grupo 2:</b> Paciente Diabético	Desinfecção total de boca em estágio único (DBEU) + controle mecânico (Técnica de Bass + fio dental) + análise imunológica	Terapia periodontal de suporte.	Terapia periodontal de suporte. Análise imunológica

Quadro 2. Composição do coquetel imunológico

- solução tampão fosfato	500 ml
- soro de albumina bovina (BSA, 1mg/ml)	500 µg
- antipain (1µg/ml)	500 µg
- aprotinin (1µg/ml)	500 µg
- leupeptin hydrochloride (1µg/ml)	500 µg
- N-ethylmaleimide (1mM)	62,5 mg
-N-Dodecyl-N,N-Dimethyl-3-Ammonio-1-propanesulfonate (50µg/ml)	25,0 mg

Os pacientes foram avaliados por um período total de 6 meses, sendo que a avaliação clínica, laboratorial e a análise do fluido crevicular gengival foram realizadas nos períodos de 0, 3 e 6 meses e em todos os períodos, os pacientes foram novamente instruídos e receberam a terapia de manutenção. A Análise da Expressão de IL-1β foi realizada no início e após 6 meses. As escovas utilizadas para o procedimento mecânico foram padronizadas através de características como cerdas macias e horizontais de mesmo tamanho e cabeça da escova de tamanho pequeno, independente da marca, bem como os dentífrícios não poderiam apresentar qualquer componente que pudesse alterar o acúmulo de placa, além dos componentes básicos de um dentífrício.

### Análise Estatística

Os dados obtidos foram analisados e avaliados através dos testes ANOVA um critério, e quando encontrado diferenças estatisticamente significantes, o teste de Tukey foi realizado para determinar diferença entre grupos, com nível de significância de 5%.

### Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, processo CR n° 417/2009. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelo responsável.

## RESULTADOS

A Tabela 1 mostra as médias dos valores de Hemoglobina Glicada e Glicemia em Jejum dos 3 períodos realizados em ambos os grupos tratados de acordo com o quadro 1.

Os resultados da avaliação laboratorial mostram que em relação aos valores da Hemoglobina Glicada, houve uma redução significativa ao final dos 6 meses somente no grupo 1 em 0,6%, enquanto no grupo 2 não houve redução significativa. Já com relação a

Glicemia em Jejum, houve uma melhora significativa em ambos os grupos ao final dos 6 meses, sendo esta diminuição de 20,7% no grupo 1 e de 7,1% no grupo 2.

**Tabela 1 Valores de hemoglobina glicada e glicemia em jejum em ambos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Os valores representam média + desvio padrão. Os resultados são expressos em médias dos valores em porcentagem para HbA1c e em mg/dL para glicemia em jejum.**

	<u>Hemoglobina</u>	<u>Glicada</u>	<u>Glicemia de jejum</u>	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
<b>1º exame (0)</b>	9,3 ± 2,4	7,4 ± 1,4	212,8 ± 8,6	<b>140,7 ± 4,1</b>
<b>2º exame (3 meses)</b>	9,1 ± 2,5	7,3 ± 0,9	203,8 ± 7,1*	<b>139,4 ± 7,0*</b>
<b>3º exame (6 meses)</b>	8,7 ± 2,8*	7,2 ± 0,7	168,8 ± 6,4#	<b>130,7 ± 3,3#</b>
<b>Δ (0-180 dias)</b>	0,6 ± 0,3	0,2 ± 0,2@	44,1 ± 5,8	<b>10,2 ± 3,1@</b>

\*, # (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo.  
@ (p<0,05) dados diferentes estatisticamente entre os grupos.

A Tabela 2 mostra as médias da Profundidade de Sondagem e do Nível de Inserção dos 3 períodos em todos os grupos tratados de acordo com o quadro 1. Os resultados da avaliação clínica mostraram que tanto na profundidade de sondagem quanto no nível de inserção, houve uma diminuição significativa ao final dos 6 meses. Com relação a profundidade de sondagem, houve uma redução de 18,8% no grupo 1 e de 21,6% no grupo 2. Já em relação ao Nível de Inserção houve uma redução de 25,6% no grupo 1 e de 26% no grupo 2.

**Tabela 2 Valores da Profundidade de Sondagem e Nível de Inserção em ambos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Os valores representam média + desvio padrão. Os resultados são expressos em milímetros.**

	<u>Profundidade de Sondagem</u>		<u>Nível de Inserção</u>	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
<b>1º exame (0)</b>	3,2 ± 1,1	3,7 ± 0,9	3,9 ± 1,6	<b>5,0 ± 1,8</b>
<b>2º exame (3 meses)</b>	2,9 ± 0,8*	3,1 ± 0,8*	3,8 ± 0,9	<b>4,1 ± 1,7*</b>
<b>3º exame (6 meses)</b>	2,6 ± 0,8#	2,9 ± 0,9*	2,9 ± 0,8*	<b>3,7 ± 0,9#</b>
<b>Δ (0-180 dias)</b>	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,1	0,9 ± 0,7	<b>1,2 ± 0,8</b>

\*, # (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo.

A Tabela 3 mostra as médias do Sangramento a Sondagem dos 3 períodos realizados em todos os grupos tratados de acordo com o quadro 1. Os resultados mostraram que houve uma diminuição significativa deste parâmetro em ambos os grupos após o período de 6 meses, sendo esta diminuição de 56,5% no grupo 1 e de 48,8% e no grupo 2.

**Tabela 3\_ Valores do Sangramento a Sondagem em ambos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Os valores representam média + desvio padrão. Os resultados são expressos em porcentagem**

	<u>Sangramento a Sondagem</u>	
	Grupo 1	Grupo 2
1º exame (0)	27,8 ± 1,6	20,3 ± 1,2
2º exame (3 meses)	15,5 ± 1,4*	13,8 ± 0,8*
3º exame (6 meses)	12,1 ± 0,8#	10,4 ± 0,7#
Δ (0-180 dias)	15,7 ± 0,6	9,9 ± 0,3 <sup>@</sup>

\*,# (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo.  
<sup>@</sup> (p<0,05) dados diferentes estatisticamente entre os grupos.

A Tabela 4 mostra as médias da quantidade do fluido crevicular gengival medido por área dos 3 períodos realizados em todos os grupos tratados de acordo com o quadro 1. Os resultados mostraram que houve uma diminuição significativa em ambos os grupos após o período de 6 meses, sendo esta diminuição de 37,3% no grupo 1 e de 31,7% no grupo 2.

**Tabela 4 Valores da Área do fluido crevicular gengival. Os valores representam média + desvio padrão. Os resultados são expressos em pixels ao quadrado**

	Grupo 1	Grupo 2
1º exame (0)	1263,1 ± 74,4	1372,7 ± 86,1
2º exame (3 meses)	1072,4 ± 62,2*	1314,7 ± 61,6*
3º exame (6 meses)	792,7 ± 51,5#	937,8 ± 65,8#
Δ (0-180 dias)	470,4 ± 21,9	434,9 ± 21,5 <sup>@</sup>

\*,# (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo.  
<sup>@</sup> (p<0,05) dados diferentes estatisticamente entre os grupos.

A Tabela 5 mostra as médias dos valores da expressão de IL1-β no início e após 180 dias em ambos os grupos tratados de acordo com o quadro 1. Foi possível observar uma redução da expressão de IL1-β em ambos os grupos, porém não significativa, sendo esta diminuição de 25% no grupo 1 e de 5,4% no grupo 2.

**Tabela 5. Valores da expressão IL1- $\beta$  de em ambos os grupos no período de 0 e 180 dias. Os valores representam média  $\pm$  desvio padrão. Os resultados são expressos em médias dos valores em pg/mL.**

	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
<b>1º exame (0)</b>	6,4 $\pm$ 1,8	<b>5,6 <math>\pm</math> 1,3</b>
<b>3º exame (6 meses)</b>	4,8 $\pm$ 1,9	<b>5,3 <math>\pm</math> 1,8</b>
<b><math>\Delta</math> (0-180 dias)</b>	1,36 $\pm$ 0,39	<b>0,33<math>\pm</math>0,28<sup>@</sup></b>

<sup>@</sup> (p<0,05) dados diferentes estatisticamente entre os grupos.

## DISCUSSÃO

Recentemente, a federação européia e americana de periodontologia afirmaram que existe uma forte e consistente evidência que a periodontite grave afeta o controle glicêmico piorando a HbA1c em indivíduos com e sem diabetes [3]. Sendo assim, a questão lógica é se o tratamento periodontal pode melhorar o controle glicêmico.

Os resultados desta pesquisa evidenciaram uma redução significativa na Hemoglobina Glicada no grupo 1 e uma melhora significativa da glicemia de jejum em ambos os grupos ao final dos 6 meses. Esses resultados estão de acordo com o estudo de Darré e cols (2008) que realizaram uma metanálise tentando esclarecer se o tratamento da doença periodontal melhora o controle glicêmico. Eles selecionaram 978 estudos que pesquisaram o assunto, destes, 25 estudos foram eleitos para a metanálise. Um total de 976 pacientes foram incluídos na pesquisa. Todos os estudos eleitos realizaram o tratamento padrão para periodontite que é o debridamento mecânico, alguns usaram antibióticos sistêmicos ou locais e outros usaram antissépticos locais. Todos os estudos utilizaram a hemoglobina glicada A1c (HbA1c) para analisar o controle do diabetes. Houve uma redução de 0,79% na hemoglobina glicada com o tratamento periodontal [5].

Apesar dos avanços nas formas de abordagens de tratamento periodontal não-cirúrgico, ainda não existe um consenso na literatura quanto aos procedimentos de desinfecção total da boca promoverem resultados superiores àqueles alcançados pela raspagem total da boca em estágio único ou à instrumentação convencional por quadrantes, a ponto de serem considerados clinicamente relevantes [12].

Em um estudo realizado por Engebretson et al. (2004), amostras de GCF foram coletadas de 45 pacientes com DM tipo 2 e doença periodontal não tratada. Índice de placa, sangramento à sondagem, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica foram realizados em seis sítios por primeiro molar. Os níveis de Interleucina-1 $\beta$  foram determinados a partir de amostras individuais de fluido crevicular gengival pelo Ensaio de Imunoabsorção Acoplado a Enzimas (ELISA). Sítios individuais e o valor médio de cada paciente foram calculados. Os níveis de hemoglobina glicada foram medidos a partir do sangue total anticoagulado usando um sistema de afinidade automatizado de cromatografia e a glicose do sangue também foi determinada. Os níveis de IL-1 $\beta$  no GCF demonstraram uma correlação significativamente positiva com a profundidade de sondagem, média clínica de perda de inserção, porcentagem de sítios com sangramento à sondagem e glicose no sangue, mas sem porcentagem de sítios exibindo placa. Uma quantidade total de IL-1 $\beta$  do GCF foram significativamente maiores naqueles pacientes com hemoglobina glicosilada maior que 8% [6].

Considerando que poucos estudos avaliaram o controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus após o tratamento periodontal com desinfecção total de boca em estágio único, a proposta deste estudo foi avaliar e comparar a efetividade de duas modalidades de tratamento (Raspagem e Alisamento Radicular Convencional e Desinfecção Total de Boca em Estágio Único) no controle glicêmico de pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com doença periodontal.

Após avaliação periodontal de 6 meses, foi possível observar que ocorre uma diminuição significativa de todos os parâmetros clínicos avaliados. Interessantemente, o mesmo ocorre com relação à quantidade de fluido crevicular gengival, mostrando que ambos os tipos de tratamento periodontal (desinfecção total de boca em estágio único ou raspagem e alisamento radicular convencional) são efetivos. No entanto, quando comparados os parâmetros de controle glicêmico, observou-se uma redução progressiva e significativa da glicemia em jejum em ambos os grupos, porém em relação a hemoglobina glicada, apenas no grupo que recebeu tratamento periodontal convencional houve uma diminuição significativa após 6 meses, sendo que no grupo que recebeu o tratamento periodontal de desinfecção total de boca em estágio único, os valores praticamente não se alteraram ao longo do estudo.

Os resultados deste estudo mostram que num período de 6 meses, o tratamento periodontal básico (raspagem e alisamento radicular convencional) foi um pouco mais efetivo para o controle glicêmico nos pacientes com diabetes tipo 2, estando de acordo com o estudo de Nassar et al., 2013, que mostraram que o tratamento periodontal de desinfecção total de boca em estágio único é mais eficiente para o controle glicêmico de pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com doença periodontal num período bem curto de 3 meses. Porém após um período maior de 6 meses o tratamento periodontal básico é mais eficiente [20]. Os resultados da expressão de IL-1 $\beta$  deste estudo enfatizam o efeito do tratamento periodontal básico no controle da inflamação e conseqüentemente do controle glicêmico, uma vez que ocorre uma variação maior da diminuição desta citocina no grupo 1.

Sendo assim, é importante entender a possível relação entre o tratamento da periodontite e o controle metabólico do diabetes mellitus, uma vez que, o tratamento da periodontite nestes pacientes pode levar a redução nos mediadores solúveis responsáveis pela destruição dos tecidos periodontais e reduzir a resistência à insulina nos tecidos [7].

Dentro dos limites deste estudo e com base na significância clínica dos resultados encontrados, podemos concluir que houve uma melhora de todos os parâmetros clínicos periodontais avaliados em ambos os grupos, assim como da quantidade de fluido crevicular gengival e dos níveis de glicemia em jejum após um período de 6 meses. No entanto, em relação aos níveis de hemoglobina glicada, apenas no grupo que recebeu tratamento periodontal convencional, houve uma redução significativa após um período de 6 meses e em relação a expressão de IL-1 $\beta$  não houve redução significativa em ambos os grupos. Sendo assim, podemos sugerir que o tratamento periodontal melhora o controle glicêmico de pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com doença periodontal num período de 6 meses.

Tanto o tratamento periodontal convencional quanto a desinfecção total da boca em estágio único foram eficientes na melhora dos parâmetros clínicos periodontais e na quantidade de fluido crevicular em pacientes com DM2, ao longo dos 6 meses. Entretanto, é possível sugerir que tratamento periodontal convencional é superior à desinfecção total em estágio único, tanto em relação ao controle glicêmico, quanto em relação aos

parâmetros periodontais de sangramento a sondagem e área de fluido gengival, bem como em relação a variação dos valores de expressão de IL1- $\beta$ , apesar de não haver diferença significativa entre os valores iniciais e finais em cada grupo .

Devido aos resultados deste estudo ser baseados numa pequena amostra de pacientes e por um período curto de tempo (180 dias), estudos maiores são necessários para confirmar estes achados e demonstrar uma associação entre o tratamento periodontal de desinfecção total de boca em estágio único no controle metabólico de pacientes diabéticos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Lindhe J, Karring T, Lang NP. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. 4ª edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2005, 1013.

[2] Greenstein G. Nonsurgical periodontal therapy in 2000: a literature review. J. Am. Dent. Assoc., 2000;131(11):1580-1592.

[3] Cortelli JR, Costa FO, Lima RPE. Raspagem e alisamento radicular convencional e desinfecção total da boca em estágio único: Uma abordagem crítica. In: Sallum AW, Cicareli AJ, Querido MRM, Neto FVRB. Periodontologia e Implantodontia – Soluções estéticas e recursos clínicos. Napoleão, São Paulo, 2010, p. 529-537.

[4] Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. Diabetologia, 2012;55(1):21-31.

[5] Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, González-Moles M, Bascones-Ilundain J, Meurman JH. Periodontal disease and diabetes – Review of the literature. Med Oral Patol Cir Bucal, 2011;16(6):722-9.

[6] Thorstensson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. J Clin Periodontol, 1996;23(3):194-202.

[7] Karjalainen KM, Knuutila ML, Von Dickhoff KJ. Association of the severity of periodontal disease with organ complications in type 1 diabetic patients. J Periodontol, 1994;65:1067–1072.

[8] Moore PA, Weyant RJ, Mongelluzzo MB, Myers DE, Rossie K, Guggenheimer J, et al. Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of periodontal disease. J Periodontol, Pittsburgh 1999;70(4):409-417.

[9] Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, Curtis JM, Shlossman M, Genco RJ, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease. Diabetes Care, 2007;30(2):306–311.

[10] Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. J Periodontol, 1996;67(10):1085-1093.

- [11] Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB. *Endocrinologia*. Atheneu, São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte, 2007, p. 751-53.
- [12] Chapple ILC, Genco R. Diabetes e Periodontal disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*, 2013;40(14):106-112.
- [13] Quirynen M, Bollen CML, Vandekerckhove BNA, Dekeyser C, Papaioannou W, Eysen H. Full- vs. Partial-mouth Disinfection in the Treatment of Periodontal Infections: Short-term Clinical and Microbiological Observations. *J Dent Res*, 1995;74(8):1459-1467.
- [14] Lagos MLP, Sant'ana ACP, Greggi SLA, Passanezi, E. Keratinized Gingiva Determines a Homeostatic Behavior of Gingival Sulcus through Transudation of Gingival Crevise Fluid. *International Journal of Dentistry*, doi: 10.1155/2011/953135. Epub 2011 Nov 15, 2011.
- [15] Toledo FA. Detecção de diferentes microrganismos na periodontite crônica, da glicoproteína EMMPRIN (CD-147) e sua correlação com a produção de MMP-2 e MMP-9 [dissertação mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2012.
- [16] Darré L, Vergnes N, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients. A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes and Metabolism*, 2008;34:497-506.
- [17] Grisi MFM, Grisi DC. Tratamento periodontal cirúrgico e não cirúrgico. In: Sallum AW, Cicareli AJ, Querido MRM, Neto FVRB. *Periodontologia e Implantodontia – Soluções estéticas e recursos clínicos*. Napoleão, São Paulo, 2010,453-464.
- [18] Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FS, Hsu D, Cenenti RS, Gibic JT, et al. Gingival Crevicular Fluid Levels of Interleukin 1- $\beta$  and Glycemic Control in Patients With Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes. *J Periodontol*, 2004;75(9):1203-1208.
- [19] Nassar PO, Poletto R, Salvador CS, Felipetti FA, Nassar CA. One-stage full-mouth disinfection and basic periodontal treatment in patients with diabetes mellitus. *J Public Health*, 2013. DOI: 10.1007/s10389-013-0596-1 (no prelo).
- [20] Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*, 2006;77(4): 591-598.

## 6.1 ANEXO C – Normas da Revista Científica

### Diabetes Research and Clinical Practice Guide for Authors

**Style.** Headlines and subheadlines should be employed liberally in the Methods, Results, and Discussion sections. Use short paragraphs whenever possible. Clarity of expression, good syntax and the avoidance of jargon is appreciated by the editors and readers. Abbreviations should be explained in the text.

The **Title Page** should include authors' names, highest earned degrees, academic addresses, address for correspondence, and grant support. Authorship should be assumed only by those workers who have contributed materially to the work and its report. Colleagues who have otherwise assisted or collaborated should be recognized in the **Acknowledgment** section, as should sources of funding. The title should be informative and concise. Avoid use of extraneous words such as "study," "investigation," etc. If data from the manuscript have been presented at a meeting, list the full name, date and location of the meeting and reference any previously published abstracts in the bibliography.

#### Structured

##### Abstract:

An abstract of no more than 250 words should be structured as per following:

- **Aims:** Reflects the purpose of the study (the hypothesis that is being tested);
- **Methods:** The setting for the study, the subjects (number and type), the treatment or intervention, and the type(s) of statistical analysis used;
- **Results:** The outcome(s) of the study and, if appropriate, its/their statistical significance;
- **Conclusions:** The significance of the results.

Abstracts for other articles (Commentaries and Reviews) should be written as a single paragraph not to exceed 200 words. **Key Words** should also be provided in the manuscript; normally 3-5 items should be included.

The **Introduction** should be brief and set out the purposes for which the study has been performed.

The **Materials and Methods** should be sufficiently detailed so that readers and reviewers can understand precisely what has been done without studying the references directly. The description may be abbreviated when well-accepted techniques are used.

The **Results** should be presented precisely and concisely. Keep discussion of their importance to a minimum in this section of the manuscript.

The **Discussion** should relate directly to the study being reported with clear conclusions plus a perspective on possible future research. Do not include a general review of the topic.

**References.** The author(s) is/are responsible for the accuracy and completeness of the references, which should be identified in the text by Arabic numerals within square brackets in the order of first citation (i.e. [1,2]) and listed in numerical order at the end of the text. References must include author(s) last name(s), followed by initials (listing all authors if six or fewer, or the first six authors followed by *et al.* if seven or more), title of article, title of journal abbreviated according to the Index Medicus, year of publication in parentheses, volume (and supplement if appropriate) and first and last page numbers. References to books must include author(s) last name(s) followed by initials, title of

chapter, editor(s) last name(s) and initials, title of book, publisher, place of publication, year of publication, and first and last page numbers. 'Articles in press' can be included in the reference list but submitted work under consideration at a publisher must be cited in the main text as 'Author X, unpublished data'. Draft analyses can be referred to in the main text as 'Author X, personal communication'.

#### *Journal Reference*

##### *Example*

Lu P, Liu F, Yan L, Peng T, Liu T, Yao Z et al. Stem cell therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2007;78:1-7.

#### Book Reference

##### Example

1. Drury P, Gatling W. *Diabetes: Your Questions Answered*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2005.

**Figures** must be suitable for high-quality reproduction. Lettering should be complete, of professional quality, and of a size appropriate to that of the illustration or drawing, with the necessary reduction in size taken into account. If, together with your accepted article, you submit usable colour figures, Elsevier will ensure that these figures appear free-of-charge in colour in the electronic version of your accepted article, regardless of whether or not these illustrations are reproduced in colour in the printed version. Colour illustrations can only be included in print if the additional cost of reproduction is contributed by the author: you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article. Please go to <http://ees.elsevier.com/diab> and click on the Artwork Guidelines.

**Supplementary files** offer the author additional possibilities to publish supporting applications, movies, animation sequences, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please ensure that data is provided in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file.

**Tables** should be numbered consecutively with Arabic numerals, and contain only horizontal lines. Provide a short descriptive heading and explanation above each table with footnotes underneath.

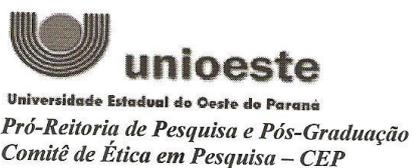
The **Language** of the journal is English. Upon request, Elsevier will direct authors to an agent who can check and improve the English of their paper (before submission). Please contact [authorsupport@elsevier.com](mailto:authorsupport@elsevier.com) for further information.

#### **Publisher Services**

**Proofs** will be sent to the authors for careful checking. *Changes or additions to the edited manuscript cannot be allowed at this stage*. Corrected proofs should be returned to the publisher within stated deadlines.

Elsevier will do everything possible to get your article corrected and published as quickly and accurately as possible. Therefore, it is important to ensure that all of your corrections are sent back to us in one communication. Subsequent corrections will not be possible, so please ensure your first sending is complete.

## ANEXO D: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER 001/2010-CEP

Súmula: Avaliação de proposta de projeto de Pesquisa, tendo como pesquisadora responsável Patricia Oehlmeyer Nassar.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, analisou na sessão ordinária do dia 25/02/2010, Ata 001/2010 - CEP, o processo CR nº 417/2009, referente ao projeto de Pesquisa intitulado "Efeito do controle glicêmico de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 com doença periodontal: avaliação clínica, microbiológica e imunológica" tendo como pesquisadora responsável Patricia Oehlmeyer Nassar, cujo objetivo geral é "Avaliar a Terapia periodontal básica associada ou não ao uso de antimicrobiano sobre o controle glicêmico de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2".

Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e/ou a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Cascavel, 25 de fevereiro de 2010.

  
Dra. **MARISTELA JORGE PADOIN**

Coordenadora do CEP/Unioeste

## ANEXO E-TERMO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



**UNIOESTE - UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ**  
**CÂMPUS DE CASCAVEL - CURSO DE ODONTOLOGIA**

Pesquisa: "EFEITO DO CONTROLE GLICÊMICO DE PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM DOENÇA PERIODONTAL: AVALIAÇÃO CLÍNICA, MICROBIOLÓGICA E IMUNOLÓGICA."

Pesquisador responsável : Profa. Patricia Oehlmeyer Nassar.

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Por esse instrumento particular, declaro, para os devidos fins éticos e legais, que eu  
 (nome)

\_\_\_\_\_ ,

(nacionalidade) \_\_\_\_\_ ,

(profissão) \_\_\_\_\_ , portador do R.G.

\_\_\_\_\_ , C.I.C. \_\_\_\_\_ , residente à

Rua/ Av. \_\_\_\_\_ , na cidade de

\_\_\_\_\_ , Estado de \_\_\_\_\_ ,

concordo em participar da pesquisa intitulada: "EFEITO DO CONTROLE GLICÊMICO DE PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM DOENÇA PERIODONTAL: AVALIAÇÃO CLÍNICA, MICROBIOLÓGICA E IMUNOLÓGICA". Fui informado pelo pesquisador que os objetivos desta pesquisa são o de estudar a relação entre os níveis sanguíneos de hemoglobina glicosilada e glicemia em jejum, em conjunto com os parâmetros clínicos, imunológicos e microbiológicos da doença periodontal em relação ao controle tanto do Diabetes mellitus como da doença periodontal. Fui esclarecido pelo mesmo que, para tanto, deverei responder a um questionário de saúde e serei submetido a exame clínico de rotina da gengiva, sendo 3 vezes durante a pesquisa (avaliação inicial, avaliação após 90 dias e avaliação após 180 dias).

O pesquisador informou-me também que, como parte do estudo, receberei tratamento periodontal básico, o qual poderá ser realizado sob anestesia local quando se fizer necessário, e que consistirá de remoção de cálculo da região da raiz dental e instruções de higiene bucal. Tenho o conhecimento de que, caso seja necessária a realização de algum procedimento cirúrgico para tratamento periodontal, o material que porventura venha a ser removido, será encaminhado para análise histológica.

Além disso, tenho ciência também de que serão necessários as realizações de

exames de sangue laboratoriais de glicemia em jejum e hemoglobina glicosilada, para o acompanhamento desses exames em relação ao tratamento periodontal. Após o tratamento periodontal básico, tenho conhecimento também que serão removidos da raiz dental a placa dental para exames microbiológicos e imunológicos.

Estou ciente de que os riscos que podem ocorrer durante os procedimentos aos quais serei submetido estão relacionados à utilização de anestésicos locais, de rotina no atendimento odontológico, e à realização de tomadas radiográficas de boca toda. Em relação aos riscos dos anestésicos, estes podem ser diminuídos pela avaliação de episódios anteriores de reações alérgicas ou alterações na pressão arterial e, caso sejam relatadas alterações de qualquer natureza, serei encaminhado para avaliação médica e somente poderei participar do estudo quando houver autorização do profissional. Em relação às tomadas radiográficas, usarei avental de chumbo e colar de tireóide, como medida de proteção.

Torno ciente que recebi todas as informações sobre a minha participação nesta pesquisa e receberei novos esclarecimentos que julgar necessários durante o decorrer da mesma. Fui esclarecido pelo pesquisador que as medicações necessárias, utilização de antibióticos prévios ao tratamento periodontal, serão medicações fornecidas pela rede básica de saúde, e que meu consentimento não remove a responsabilidade dos profissionais que estão realizando esta pesquisa. Além disso, tenho plena liberdade para desistir da referida pesquisa, retirando o meu consentimento a qualquer momento, sem sofrer nenhum tipo de pena.

Por fim, fica esclarecido que eu não receberei pagamento nem terei que pagar para participar da pesquisa e ao término da mesma serei incluído em um programa de manutenção periodontal.

Após ler e receber explicações sobre a pesquisa, e ter meus direitos de:

1. receber resposta a qualquer pergunta e esclarecimento sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados à pesquisa;
2. retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo;
3. não ser identificado e ser mantido o caráter confidencial das informações relacionadas à privacidade.
4. procurar esclarecimentos com o Comitê de Ética em Pesquisa da Unioeste - CEP/Unioeste, através do telefone 3220-3272, em caso de dúvidas ou notificação de acontecimentos não previstos.

Declaro estar ciente do exposto e desejar participar da projeto/ou desejar que \_\_\_\_\_ participe da pesquisa.

Cascavel, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_ .

Nome do sujeito/ ou do responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Eu, *Patrícia Oehlmeyer Nassar*, declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto ao participante e/ou responsável. Além disso, declaro que este Termo será feito em duas vias, sendo uma entregue ao participante e outra sob responsabilidade do pesquisador

\_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_.

Telefone : (45) 32203168/ 32203169/ 91170903

Pesquisador Colaborador: Prof. Dr. Carlos Augusto Nassar

Telefone: (45) 32203168/ 32203169 / 91013369

**ANEXO F – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

# AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA

DENTE	18			17			16			15			14			13			12			11			21			22			23			24			25			26			27			28								
Furca																																																						
Mob.																																																						
Sítio	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D
Sangr.																																																						
N.G.																																																						
P.S.																																																						
N.I.																																																						
Sítio	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D			
Sangr.																																																						
N.G.																																																						
P.S.																																																						
N.I.																																																						

DENTE	48			47			46			45			44			43			42			41			31			32			33			34			35			36			37			38					
Furca																																																			
Mob.																																																			
Sítio	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D
Sangr.																																																			
N.G.																																																			
P.S.																																																			
N.I.																																																			
Sítio	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D
Sangr.																																																			
N.G.																																																			
P.S.																																																			
N.I.																																																			

