

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

CLAUDIA CAMILA PERUZZO LOPES

**EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL BÁSICO NO CONTROLE
GLICÊMICO E DA INFLAMAÇÃO DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS
TIPO 1 E TIPO 2: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Odontologia – Nível Mestrado, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientadora: Patricia Oehlmeyer Nassar.

Coorientadora: Priscilla do Monte Ribeiro Busato.

Assinatura do Orientador (a)

**CASCADEL-PR
2015**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

L851e

Lopes, Claudia Camila Peruzzo

Efeito do tratamento periodontal básico no controle glicêmico e da inflamação de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2: ensaio clínico controlado. /Claudia Camila Peruzzo Lopes. Cascavel, PR: UNIOESTE, 2015.

70 p.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Patricia Oehlmeyer Nassar

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Priscilla do Monte Ribeiro Busato

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, 2015

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Odontologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

1. Diabetes Mellitus tipo 1. 2. Diabetes Mellitus tipo 2. 3. Inflamação. 4. Tratamento periodontal básico. 5. Controle glicêmico. I.Nassar, Patricia Oehlmeyer. II. Busato. Priscilla do Monte Ribeiro. III. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. IV. Título.

CDD 21.ed. 617.63

CIP-NBR 12899



Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Campus de Cascavel CNPJ 78680337/0002-65
Rua Universitária, 2069 - Jardim Universitário - Cx. P. 000711 - CEP 85819-110
Fone:(45) 3220-3000 - Fax:(45) 3324-4566 - Cascavel - Paraná



PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO

CLAUDIA CAMILA PERUZZO

Efeito do tratamento periodontal básico no controle glicêmico e da inflamação de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2: Ensaio clínico controlado

Dissertação apresentada ao Programa de pós-graduação em Odontologia em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração Odontologia, linha de pesquisa Patologia aplicada à clínica odontológica, APROVADO(A) pela seguinte banca examinadora:

Orientador(a) - Patrícia Oebmeyer Nassar

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Danielle Shima Luize

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Ricardo Sampaio de Souza

Universidade Paranaense - UNIPAR (UNIPAR)

Cascavel, 6 de abril de 2016

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS | 5 |
| LISTA DE ILUSTRAÇÕES..... | 6 |
| TÍTULO DO TRABALHO | 7 |
| RESUMO..... | 7 |
| ABSTRACT | 8 |
| EQUIPE EXECUTORA | 9 |
| LOCAIS DE REALIZAÇÃO | 9 |
| INTRODUÇÃO REVISADA..... | 10 |
| OBJETIVOS | 15 |
| Objetivo Principal..... | 15 |
| Objetivos Específicos..... | 15 |
| MATERIAIS E MÉTODOS | 16 |
| Seleção da amostra..... | 16 |
| Delineamento do estudo..... | 17 |
| Avaliação Clínica | 18 |
| Avaliação Laboratorial | 18 |
| Dados do Diabetes | 19 |
| Diagnóstico de Resistência à Insulina..... | 19 |
| Análise do Fluido Crevicular Gengival (GFC)..... | 19 |
| Análise da Concentração de PGE2..... | 19 |
| Análise dos Dados | 20 |
| Aspectos Éticos | 20 |
| RESULTADOS | 21 |
| Avaliação Clínica | 21 |
| Avaliação Laboratorial | 23 |
| Dados do Diabetes | 23 |
| Diagnóstico de Resistência a Insulina..... | 25 |
| Análise do Fluido Crevicular Gengival (GFC)..... | 25 |
| Análise da Concentração de PGE2 | 26 |
| DISCUSSÃO..... | 27 |
| CONCLUSÃO | 31 |
| REFERÊNCIAS | 32 |
| APÊNDICES..... | 36 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------|--|
| ADA | American Dental Association |
| AGEs | Produtos finais da glicação enzimática |
| DM | Diabetes mellitus |
| DM1 | Diabetes mellitus tipo 1 |
| DM2 | Diabetes mellitus tipo 2 |
| DP | Doença periodontal |
| ELISA | Ensaio de Imunoabsorção Acoplado a Enzimas |
| GCF | Fluido crevicular gengival |
| GJ | Glicose em jejum |
| IC | Intervalo de confiança |
| HbA1c | Hemoglobina glicada |
| IL-1 | Interleucina-1 |
| IL-1 β | Interleucina-1 β |
| IL-6 | Interleucina-6 |
| IMC | Índice de massa corporal |
| JCE | Junção cimento-esmalte |
| IP | Índice de placa |
| LDL | Lipoproteína de baixa densidade |
| NIC | Níveis de inserção clínica |
| PBS | Phosphate-buffered saline |
| PCR | Proteína C-reativa |
| PGE2 | Prostaglandina E2 |
| PS | Profundidade de sondagem |
| TNF- α | Fator de necrose tumoral- α |
| TRG | Triglicerídeos |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| QUADRO 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com os tratamentos propostos..... | 18 |
| TABELA 1 - Valores do Índice de Placa em todos os grupos nos períodos de 0,3 e 6 meses. | 21 |
| TABELA 2 - Valores do Índice Gengival em todos os grupos nos períodos de 0,3 e 6 meses. | 22 |
| TABELA 3 - Valores da Profundidade de Sondagem em todos os grupos nos períodos de 0,3 e 6 meses. | 22 |
| TABELA 4 - Valores do Nível de Inserção Clínica em todos os grupos nos períodos de 0,3 e 6 mes..... | 23 |
| TABELA 5 - Valores de hemoglobina glicada em todos os grupos nos períodos de 0,3 e 6 meses. | 23 |
| GRÁFICO 1 - Valores dos tratamentos utilizados para controle do diabetes pelos pacientes diabéticos tipo 1. | 24 |
| GRÁFICO 2 – Valores dos tratamentos utilizados para controle do diabetes pelos pacientes diabéticos tipo 2. | 24 |
| GRÁFICO 3 – Valores do diagnóstico de resistência à insulina para pacientes diabéticos tipo 2. | 25 |
| TABELA 6 - Valores da Área do fluido crevicular gengival. | 25 |
| TABELA 7 - Valores da Concentração de PGE2. | 26 |

TÍTULO DO TRABALHO

Efeito do tratamento periodontal básico no controle glicêmico e da inflamação de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2: Ensaio Clínico Controlado.

RESUMO

A periodontite é frequentemente associada com diabetes mellitus (DM) e pode ser considerada uma das complicações crônicas da doença. Crescentes evidências apontam que a doença periodontal (DP) tem um efeito adverso sobre o controle glicêmico e uma participação ativa na fisiopatologia das complicações relacionadas ao DM, tanto no diabetes mellitus tipo 1 (DM1) quanto no diabetes mellitus tipo 2 (DM2). **Objetivo:** Comparar a resposta do tratamento periodontal básico em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. **Metodologia:** Foram selecionados 70 pacientes com periodontite, estes foram divididos em três grupos: Grupo controle (pacientes sistemicamente saudáveis); Grupo teste 1 (pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1); Grupo teste 2 (pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2). Os grupos receberam tratamento periodontal básico, após exame clínico. As análises foram realizadas aos 0, 3 e 6 meses, incluindo parâmetros clínicos periodontais e a quantidade de fluido crevicular gengival (GCF). Foram dosadas a hemoglobina glicada (HbA1c) e a concentração de prostaglandina E2 (PGE2) no GCF. **Resultados:** Houve melhora de todos os parâmetros clínicos periodontais avaliados em todos os grupos, bem como na quantidade de fluido crevicular gengival. Ocorreu diminuição mais expressiva ($p < 0,05$) da HbA1c e da expressão de PGE2 no grupo teste 1, após 6 meses. **Conclusão:** O tratamento periodontal básico mostrou-se mais eficaz para o controle glicêmico dos pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, inflamação, tratamento periodontal básico, controle glicêmico.

TITLE OF WORK

Effect of basic periodontal treatment on glycemic control and inflammation in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: Controlled Clinical Trial.

ABSTRACT

Periodontitis is often associated with diabetes mellitus (DM) and can be considered a chronic complications. Growing evidences suggests that periodontal disease has an adverse effect on glycemic control and an active role in the pathophysiology of complications related to DM, as in type 1 diabetes mellitus as in type 2 diabetes mellitus. **Objective:** Compare the response of basic periodontal therapy in diabetes patients with diabetes type 1 and type 2. **Methodology:** We selected 70 patients with periodontitis, these were divided into three groups: Control group (systemically healthy patients); Group test 1 (patients with type 1 diabetes mellitus); Group test 2 (patients with type 2 diabetes mellitus). The groups received basic periodontal treatment after clinical examination. The analyzis were performed at 0, 3 and 6 months, clinical parameters including periodontal and gingival crevicular amount of fluid. They were measured glycated hemoglobin (HbA1c) and prostaglandin E2 concentration. **Results:** There was an improvement in all clinical periodontal parameters evaluated in both groups as well as the amount of gingival crevicular fluid. It occurred more significant decrease ($p < 0,05$) in HbA1c and PGE2 expression in group test 1, after 6 months. **Conclusion:** The basic periodontal treatment was more effective for glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus.

KEY-WORDS: Type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, inflammation, basic periodontal treatment, glycemic control.

EQUIPE EXECUTORA

Prof. Dra. Patrícia Oehlmeyer Nassar (orientadora) - Unioeste.

Prof. Dr. Carlos Augusto Nassar (colaborador) - Unioeste.

Prof. Dra. Priscila do Monte Ribeiro Busato - discente pós-doutorado - Odontologia (coorientadora) - Unioeste.

Claudia Camila Peruzzo Lopes - mestranda - Mestrado Odontologia - Unioeste.

Maira Fernanda Michelin Mânica - acadêmica de Odontologia (colaboradora) - Unioeste.

Marcela Chiquetto de Araújo - acadêmica de Odontologia (colaboradora) - Unioeste.

Muriel Marquez Zampiva – acadêmica de Odontologia (colaboradora) - Unioeste.

Bruna Martinazzo Bortolin – acadêmica de Odontologia (colaboradora) - Unioeste.

LOCAIS DE REALIZAÇÃO

Clínica de Periodontia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

Laboratório de Fisiologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

Laboratório de Bioquímica da Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

INTRODUÇÃO REVISADA

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença endócrino-metabólica produzida por níveis não bem controlados de glicose no sangue, devido à deficiência na produção ou atividade da insulina (LLAMBÉS et al., 2005). Geralmente dois tipos de diabetes mellitus encontram-se descritos: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), resultante da definitiva deficiência na secreção de insulina, causada geralmente por doenças autoimunes e fatores genéticos; e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que apresenta resistência à insulina e relativa deficiência de insulina. O DM1, na maioria das vezes, se desenvolve na infância e adolescência e representa apenas 5-10% dos pacientes com diabetes, enquanto o DM2, a forma mais comum da doença, é mais prevalente entre adultos mais velhos (GRAVES, LIU, OATES, 2007; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004). Em ambos os tipos de diabetes (DM1 e DM2), a hiperglicemia freqüentemente é acompanhada de hiperlipidemia. A hiperlipidemia geralmente se manifesta com o aumento das concentrações de lipoproteína de baixa densidade e de triglicérides (LDL/TRG) e de ácido graxos ômega-6 livre (IACOPINO, 2001).

A hiperglicemia crônica do diabetes está associada com danos a longo prazo, incluindo disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. Essas complicações podem afetar negativamente a qualidade e a duração da vida. A doença é caracterizada pelo aumento da susceptibilidade à infecção, má cicatrização de feridas, e a morbidez e mortalidade aumentam de acordo com a progressão da doença (WILLIAMS, 2008).

O DM1 está associado com numerosos efeitos deletérios na homeostase do hospedeiro, incluindo resistência reduzida a infecções, devido a resposta imune comprometida, a queda de componentes humoral e celulares, a inibição da quimiotaxia dos leucócitos e defeitos na fagocitose e morte bacteriana por polimorfonucleares e macrófagos. Além disso, o DM1 aumenta a resposta inflamatória pela persistente expressão de interleucinas, diminuída atividade dos osteoblastos e aumentada reabsorção óssea osteoclástica. As complicações vasculares são também importante causa da morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos, e têm sido listadas como um importante fator de risco para a doença periodontal (SILVA et al., 2012).

O DM1 aumenta o risco de formação de placa, agrava a doença periodontal, acelera a reabsorção óssea alveolar, facilita a ruptura do ligamento periodontal e aumenta a incidência de bolsas periodontais. Essas bolsas são mais profundas e mais frequentes em diabéticos (SILVA et al., 2012).

O Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é a forma presente em 90% a 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina. Em geral, ambos os defeitos estão presentes quando a hiperglicemia se manifesta, porém pode haver predomínio de um deles (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011).

A doença periodontal (DP) é uma doença inflamatória crônica de causa infecciosa, caracterizada por destruição das estruturas de sustentação dos dentes que inclui o ligamento periodontal, cemento e o osso alveolar (BASCONES-MARTINEZ 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 (NIC) da seguinte forma: Leve - 1 a 2 mm de NIC, Moderada - 3 a 4 mm de NIC e severa - ≥ 5 mm NIC (ARMITAGE, 1999) e está presente em 5 a 15% da população mundial (WHO, 2003).

Uma associação entre DM e doença periodontal (DP) tem sido reconhecida por muitas décadas. Numerosos estudos clínicos têm encontrado uma maior prevalência de doença periodontal destrutiva em pacientes diabéticos. A DP vem sendo considerada a sexta complicação clássica do diabetes. Foi sugerido que os pacientes com DM têm de 2 a 3 vezes mais chance de desenvolver doença periodontal em comparação com os não diabéticos (KAWAMURA, 2002; MEALEY & OATES, 2006; LOE, 1993). Essas doenças apresentam associação bidirecional na qual o diabetes favorece o desenvolvimento da doença periodontal e essa, quando não tratada, piora o controle metabólico do diabetes (MEALEY & OATES, 2006).

A maioria dos estudos bem controlados mostram maior prevalência e severidade das DPs em diabéticos que nos pacientes não diabéticos, com irritação local similar, incluindo grande perda de inserção, perda óssea alveolar, aumento de sangramento à sondagem e aumento na mobilidade dental,

resultando em perda do elemento dentário (RAJKUMAR et al., 2012). Em uma extensa revisão da literatura, Taylor (2001) relatou que 44 dos 48 artigos revisados mostraram aumento da gravidade de destruição periodontal em pacientes diabéticos.

Os mecanismos pelos quais a hiperglicemia pode aumentar o risco de doença periodontal não são completamente compreendidos, mas possíveis causas têm sido sugeridas, como a alteração na função imunológica, produtos finais de glicação e oxidação não enzimática de proteínas e lipídeos (AGEs) e mudanças na produção do colágeno (GRAVES, 2008; NISHIMURA, IWAMOTO, SOGA, 2007). Os AGEs parecem ser um dos principais responsáveis pelas alterações que levam à doença periodontal, pois estão relacionados à diminuição da eficiência dos neutrófilos, aumento da destruição do tecido conjuntivo e ósseo, danos vasculares e produção exagerada de mediadores inflamatórios (GRAVES, 2008).

Diversos estudos experimentais investigaram os mecanismos subjacentes a interação entre doença periodontal e diabetes mellitus (MEALEY & OATES, 2006); em particular (SALVI et al., 1997, 1998), relataram que indivíduos com DM podem reagir com uma maior liberação de interleucina-1 β (IL-1 β) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) do que indivíduos não diabéticos para a mesma carga bacteriana.

Pacientes com periodontite apresentam elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias no fluido crevicular gengival (GCF), tais com interleucina-1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e metabólitos do ácido aracdônico, como a prostaglandina E2 (PGE2) (OFFENBACHER, 1996). A PGE2, o metabólito da via ciclooxigenase, é o mais potente mediador de perda alveolar óssea na periodontite (OFFENBACHER, HEASMAN, COLLINS 1993). A PGE2 é conhecida por ter uma atividade sobre os fibroblastos e os osteoclastos, induzindo-os a produzir metaloproteinases, IL-1 β , e outras citocinas. A PGE2 tem sido detectada em níveis mais elevados no tecido gengival e GCF proporcional à gravidade da doença periodontal (OFFENBACHER et al., 1989). Monócitos de pacientes diabéticos produzem uma maior quantidade de IL-1 β e PGE2 in vitro, do que indivíduos sistemicamente saudáveis (SALVI et al., 1997).

Os tecidos periodontais inflamados servem como fonte crônica de bactérias, produtos bacterianos e muitos mediadores inflamatórios como Fator de

Necrose Tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 (IL-1), os quais tem importante efeito no metabolismo da glicose e do lipídeo, além de serem antagonistas da insulina e levarem à resistência da mesma (FARIA-ALMEIDA, NAVARRO e BASCONES, 2006; GRAVES, LIU e OATES, 2007). Essa relação bidirecional tem implicações importantes para pacientes com diabetes, considerando a significativa morbidade e mortalidade associada à doença (YOON et al., 2012).

A influência do diabetes em relação a doença periodontal já está bem estabelecida. Em estudo realizado por Kaur et al. (2009), ao comparar a prevalência de periodontite e perda dentária em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 em comparação aos pacientes saudáveis, encontraram uma associação positiva tanto da DM1 e DM2 em relação ao desenvolvimento da doença periodontal e perda dentária. Outro estudo de Pranckeviciene et al. (2014), ao comparar o tipo fisiopatológico de diabetes mellitus com a prevalência de doença periodontal, encontrou maior gravidade de doença periodontal em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, se comparados com os portadores da tipo1.

Por outro lado, ao estudar a influência dos tipos etiológicos de diabetes e seu controle metabólico sobre o maior risco de desenvolvimento de doença periodontal com a população da Pomerânia, Demmer et al. (2012), encontrou associação entre a doença periodontal somente em pacientes diabéticos descompensados dos tipos 1 e 2 de diabetes. Estudos preliminares do estado periodontal de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 mostraram que as pessoas com esta doença sistêmica têm um maior risco de desenvolver doença gengival e periodontal se comparadas às saudáveis (LLAMBE´S et al., 2008; KAKADE et al., 2014). Porém, há poucos dados sobre a evolução do tratamento da doença periodontal em pacientes com DM1.

A doença periodontal e diabetes mellitus (DM) são doenças crônicas prevalentes que influenciam a saúde e a qualidade de vida dos pacientes. São consideradas problemas de saúde pública por sua elevada prevalência pelo mundo e pelos seus efeitos em relação à dor, sofrimento, deficiência funcional e deterioramento da qualidade de vida, gerando um grande custo a toda a sociedade. Um grande número de estudos epidemiológicos demonstrou que a doença periodontal é mais prevalente e grave em pacientes portadores de

diabetes mellitus. A maioria dos estudos têm se concentrado sobre a relação entre DP e DM em um tipo particular da doença (DM1 ou DM2). No entanto, possíveis respostas ao tratamento periodontal, no que diz respeito aos diferentes tipos fisiopatológicos do DM, não foram estudados. Diante do exposto, esta pesquisa visa avaliar o efeito do tratamento periodontal em pacientes portadores de DM tipo 1 e DM tipo 2.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tratamento periodontal básico sobre o controle glicêmico e da inflamação de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2.

Objetivos Específicos

Os objetivos específicos desta pesquisa foram avaliar os parâmetros abaixo, em pacientes portadores de DM1 e DM2 submetidos a tratamento periodontal:

- Índice de placa (IP).
- Sangramento à sondagem (SS).
- Parâmetros clínicos periodontais de profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC).
- Concentrações sanguíneas de hemoglobina glicada (HbA1c).
- Determinação da quantidade de fluido crevicular absorvido.
- Concentração de prostaglandina E2 por meio de Teste de Ensaio de Imunoabsorção Acoplado a Enzimas (ELISA).

MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção da amostra

Foram selecionados 70 pacientes voluntários (20 saudáveis, 20 portadores de diabetes mellitus tipo 1 e 30 portadores de diabetes mellitus tipo 2), atendidos no Ambulatório de Odontologia da UNIOESTE no período de março de 2014 a março de 2015, de ambos os sexos, com idade de 18-75 anos, com diagnóstico de periodontite crônica. A amostra de pacientes foi selecionada na clínica de Periodontia da UNIOESTE e os pacientes diabéticos incluídos no estudo, já haviam sido diagnosticados e classificados previamente como portadores da condição fisiopatológica do diabetes pelos endocrinologistas do município de Cascavel. No entanto, destes 70 pacientes, 9 saudáveis, 6 DM1 e 3 DM2 desistiram do tratamento, por motivos de saúde, acesso à universidade ou desinteresse pelo tratamento.

Os critérios de inclusão e exclusão foram rigorosamente obedecidos para esta seleção. Como critérios de inclusão em todos os grupos, os pacientes poderiam ser de ambos os sexos e deveriam apresentar periodontite crônica moderada a severa, localizada ou generalizada, com pelo menos 4 sítios com profundidade de sondagem acima de 5mm e nível de inserção clínica maior ou igual a 4mm, não no mesmo dente, com sangramento à sondagem e inflamação gengival, livres de cáries e/ou próteses ao exame clínico. Os pacientes foram divididos em 3 grupos, sendo que no grupo controle (n=11), os pacientes deveriam ser saudáveis (não apresentar doença sistêmica). No grupo teste 1 (n=14), os pacientes deveriam ser portadores de DM tipo 1 e no grupo teste 2 (n=27), os pacientes deveriam ser portadores de DM tipo 2. Os dentes, para todos os grupos, deveriam se apresentar razoavelmente alinhados na arcada, com um número mínimo de 20 dentes, após exame clínico realizado nas faces vestibular, lingual/palatina, mesial e distal.

Como critérios de exclusão, os pacientes deveriam apresentar história positiva nos últimos seis meses de antibioticoterapia de largo espectro, antiinflamatórios esteróides, anticoagulantes e imunossupressores nos três meses antecedentes ao estudo, história positiva de gestação ou amamentação, história positiva de qualquer tipo de problema sistêmico grave ou história positiva de tratamento periodontal nos últimos 6 meses, história positiva de tabagismo ou

interrupção definitiva do hábito há, no mínimo, 5 anos.

Delineamento do estudo

Os pacientes foram avaliados por um período total de 6 meses, sendo que a avaliação clínica, avaliação laboratorial, a análise do fluido crevicular gengival e a Análise da Concentração de PGE2 foram realizadas nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Após a avaliação clínica inicial, realizada por um único operador previamente treinado, foi realizado o tratamento periodontal básico consistindo em instrução e motivação de higiene oral (técnica de Bass modificada + fio dental), raspagem supragengival e subgengival, alisamento radicular e polimento coronário. Para instrumentação manual foram utilizadas curetas periodontais de Gracey 5/6, 7/8, 11/12 e 13/14 e para instrumentação ultra-sônica foi utilizado um aparelho piezoelétrico. Para cada paciente foi dada a instrução de higiene bucal, a mesma para todos os grupos, e a terapia de suporte nos grupos tratados. As escovas indicadas para o controle mecânico foram padronizadas, devendo apresentar cerdas macias e horizontais de mesmo tamanho e cabeça da escova de tamanho pequeno, independente da marca. O dentífrício a ser usado não poderia apresentar qualquer componente que pudesse alterar o acúmulo de placa, além dos componentes básicos de um dentífrício. Nos períodos de 0, 3 e 6 meses, os pacientes receberam reforço de higiene bucal e terapia de manutenção periodontal e em todas estas consultas foi prescrito para os pacientes diabéticos, 2 gramas de amoxicilina, 1 hora antes, para profilaxia antibiótica.

QUADRO 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com os tratamentos propostos.

| | | | |
|--|---|--|------------------------|
| Grupo Controle: pacientes sistemicamente saudáveis (n=11) | Instrução e motivação de higiene oral. | Controle mecânico (Técnica de Bass modificada + fio dental). | Terapia de manutenção. |
| Grupo teste 1: Diabetes Mellitus tipo 1 (n=14) | Raspagem supragengival e subgengival. | | |
| Grupo teste 2: Diabetes Mellitus tipo 2 (n=27) | Alisamento radicular e polimento coronário. | | |

Fonte: autores do estudo 2016.

Avaliação Clínica

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

1. Índice de placa de SILNESS & LÖE (SILNESS & LÖE, 1964).
2. Sangramento à sondagem.
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: distância entre a junção cimento-esmalte (JCE) e o fundo da bolsa ou sulco, também determinado nos mesmos pontos da profundidade de sondagem.

Os dados foram anotados em ficha específica (apêndice).

Avaliação Laboratorial

Previamente ao tratamento periodontal, foi solicitado a cada paciente pertencente ao projeto, os seguintes exames: Hemoglobina glicada (HbA1c), Glicemia em jejum (GJ), Glicemia pós-prandial, Creatinina e Hemograma

completo. Para avaliação do controle glicêmico, foi solicitado apenas o exame de Hemoglobina glicada (HbA1c), nos períodos de 0, 3 e 6 meses.

Dados do Diabetes

Em relação ao diabetes foi aplicado um questionário para detalhar o tempo de início e tratamento atual do diabetes (insulina, hipoglicemiante oral ou somente dieta - posologia e frequência diária). Também foi registrada a ocorrência de qualquer complicação relacionada ao diabetes.

Diagnóstico de Resistência à Insulina

A resistência à insulina foi avaliada por meio do modelo abaixo proposto que utiliza apenas critérios clínicos para avaliar o Diagnóstico de Resistência à insulina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011).

- a- IMC (Índice de massa corporal) $> 28,7 \text{ Kg/m}^2$ ou
- b- IMC $> 27 \text{ Kg/m}^2$ + história familiar de diabetes

Análise do Fluido Crevicular Gengival (GFC)

Foram realizadas coletas de fluido crevicular gengival em 3 sítios de dentes diferentes com profundidade de sondagem maior que 5 mm, na face vestibular e lingual/palatina com cone de papel absorvente. Com a área seca e o biofilme dental removido, os cones de papel eram inseridos abaixo da margem gengival por 30 segundos. Após os mesmos eram colocados imediatamente em solução alcoólica de ninhidrina a 0,2%. Em seguida, foram fotografadas e analisadas com um programa de computador (Image Pro Plus® Version 4.5.0.29, Média Cybernetics, Silver Spring, MD, USA) para determinação da quantidade de fluido absorvido em mm^2 (LAGOS et al., 2011).

Análise da Expressão das Isoformas de PGE2

Foram selecionados para todos os pacientes, 4 sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm e sangramento à sondagem (sítios profundos) e 4 com profundidade de sondagem menor ou igual a 3 mm e sangramento à sondagem (sítios rasos), em dentes diferentes, não-adjacentes. Inicialmente, foi removida a placa bacteriana supragengival dos sítios selecionados e em seguida, a região foi isolada com rolos de algodão estéreis e gentilmente seca com jatos

de ar. O fluido sulcular estagnado foi coletado com a introdução de um cone de papel absorvente esterilizado 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 1ml de solução de phosphate-buffered saline (PBS). Após a coleta, os cones de papel permaneceram nos tubos de *ependorfs* por 40 minutos à temperatura ambiente para posterior centrifugação dos *ependorfs* a 10.000 giros por 10 minutos, a uma temperatura de 4°C. O sobrenadante foi coletado e acondicionado em novo *ependorf* estéril e congelado em freezer a -80°C. Essas amostras foram utilizadas para avaliação da quantidade de PGE-2 por meio de análise por Ensaio de Imunoabsorção Acoplado a Enzimas (ELISA).

Análise dos Dados

Os dados obtidos foram analisados e avaliados no Programa Bioestat através dos testes ANOVA um critério, e se encontrado diferenças estatisticamente significantes, o teste de Tukey foi realizado para determinar diferença entre grupos, com nível de significância de 5%. O coeficiente linear de Pearson foi utilizado para avaliar a correlação entre as variações de hemoglobina glicada e a expressão de PGE2.

Aspectos Éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, com Parecer n. 770237. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por todos os pacientes ou seus responsáveis.

RESULTADOS

A idade média dos pacientes do grupo controle foi de $44,7 \pm 12,7$ anos, enquanto nos pacientes do grupo teste 1 foi de $42,5 \pm 16,8$ e nos pacientes do grupo teste 2 de $59,5 \pm 9,7$, sendo que estes valores não foram significativamente diferentes.

Avaliação Clínica

A tabela 1 mostra as médias do Índice de Placa dos 3 períodos em todos os grupos tratados. Os resultados desta avaliação clínica mostraram que houve diminuição significativa do índice de placa, ao final dos 6 meses, em todos os grupos. No grupo controle houve uma redução de 44,3%, no grupo teste 1 de 86,5% e no grupo teste 2 de 69,1%, sendo que esta redução no final dos 6 meses foi significativamente maior no grupo de pacientes DM tipo 1.

TABELA 1 - Valores do Índice de Placa em todos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Os valores representam média \pm desvio padrão. Os resultados são expressos em porcentagem.

| | Grupo controle | Grupo teste 1 | Grupo teste 2 |
|--|---------------------|--------------------|---------------------|
| 1º exame (0) | $56,63 \pm 2,98^A$ | $36,00 \pm 3,10^A$ | $39,71 \pm 3,01^A$ |
| 2º exame (3 meses) | $21,51 \pm 2,95^B$ | $9,00 \pm 1,37^B$ | $23,02 \pm 3,15^B$ |
| 3º exame (6 meses) | $31,52 \pm 3,49^C$ | $4,87 \pm 0,55^C$ | $12,26 \pm 1,59^C$ |
| Δ (0 - 6 meses) | $25,11 \pm 3,00^\&$ | $31,13 \pm 0,60^*$ | $27,51 \pm 2,02^\#$ |

Letras diferentes, ($p < 0,05$) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo. Símbolos diferentes, ($p < 0,05$) dados estatisticamente diferentes entre os grupos.

A tabela 2 mostra as médias do Sangramento à sondagem dos 3 períodos em todos os grupos tratados. Os resultados desta avaliação clínica mostraram que houve diminuição significativa do sangramento à sondagem, ao final dos 6 meses, em todos os grupos. No grupo controle houve uma redução de 86,9%, no grupo teste 1 de 85% e no grupo teste 2 de 75,2%, sendo que esta redução no final dos 6 meses foi significativamente maior no grupo de pacientes controle.

TABELA 2 - Valores do Índice Sangramento à sondagem em todos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Os valores representam média \pm desvio padrão. Os resultados são expressos em porcentagem.

| | Grupo controle | Grupo teste 1 | Grupo teste 2 |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1º exame (0) | 63,05 \pm 2,78 ^A | 37,77 \pm 3,38 ^A | 51,36 \pm 3,22 ^A |
| 2º exame (3 meses) | 12,00 \pm 0,48 ^B | 17,28 \pm 1,87 ^B | 21,27 \pm 2,38 ^B |
| 3º exame (6 meses) | 8,23 \pm 0,35 ^C | 5,67 \pm 0,75 ^C | 12,73 \pm 1,20 ^C |
| Δ (0 - 6meses) | 54,82 \pm 0,51 ^{&} | 32,10 \pm 0,51 [*] | 38,63 \pm 2,00 [#] |

Letras diferentes, ($p < 0,05$) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo.
Símbolos diferentes, ($p < 0,05$) dados estatisticamente diferentes entre os grupos.

A tabela 3 mostra as médias da Profundidade de Sondagem dos 3 períodos em todos os grupos tratados. Os resultados desta avaliação clínica mostraram que houve uma diminuição significativa ao final dos 6 meses em todos os grupos, sendo que esta redução não foi significativa entre os grupos.

TABELA 3 - Valores da Profundidade de Sondagem em todos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Os valores representam média \pm desvio padrão. Os resultados são expressos em médias dos valores em milímetros.

| | Grupo controle | Grupo teste 1 | Grupo teste 2 |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1º exame (0) | 2,12 \pm 0,06 ^A | 1,83 \pm 0,05 ^A | 2,33 \pm 0,06 ^A |
| 2º exame (3 meses) | 1,74 \pm 0,04 ^B | 1,68 \pm 0,04 ^B | 2,00 \pm 0,05 ^B |
| 3º exame (6 meses) | 1,76 \pm 0,04 ^B | 1,36 \pm 0,02 ^C | 1,83 \pm 0,06 ^C |
| Δ (0 - 6meses) | 0,48 \pm 0,04 | 0,47 \pm 0,02 | 0,50 \pm 0,03 |

Letras diferentes, ($p < 0,05$) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo.
Símbolos diferentes, ($p < 0,05$) dados estatisticamente diferentes entre os grupos.

A tabela 4 mostra as médias do Nível de Inserção Clínica dos 3 períodos em todos os grupos tratados. Os resultados desta avaliação clínica mostraram que houve diminuição significativa ao final dos 6 meses em todos os grupos, sendo esta redução mais significativa no grupo DM tipo 1.

TABELA 4 - Valores do Nível de Inserção Clínica em todos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Os valores representam média \pm desvio padrão. Os resultados são expressos em médias dos valores em milímetros.

| | Grupo controle | Grupo teste 1 | Grupo teste 2 |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1º exame (0) | 2,49 \pm 0,06 ^A | 2,62 \pm 0,09 ^A | 3,10 \pm 0,12 ^A |
| 2º exame (3 meses) | 1,96 \pm 0,08 ^B | 2,05 \pm 0,09 ^B | 2,68 \pm 0,11 ^B |
| 3º exame (6 meses) | 1,82 \pm 0,04 ^C | 1,56 \pm 0,04 ^C | 2,44 \pm 0,12 ^C |
| Δ (0 - 6meses) | 0,67 \pm 0,04 [#] | 1,06 \pm 0,04 [*] | 0,66 \pm 0,08 [#] |

Letras diferentes, ($p < 0,05$) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo. Símbolos diferentes, ($p < 0,05$) dados estatisticamente diferentes entre os grupos.

Avaliação Laboratorial

A Tabela 5 mostra as médias dos valores de Hemoglobina Glicada dos 3 períodos realizados em todos os grupos tratados. Os resultados mostraram que houve uma redução significativa nos valores de hemoglobina glicada ao final dos 6 meses de acompanhamento apenas no grupo de pacientes DM tipo 1, sendo mais expressiva neste grupo.

TABELA 5 - Valores de hemoglobina glicada em todos os grupos nos períodos de 0,3 e 6 meses. Os valores representam média \pm desvio padrão. Os resultados são expressos em médias dos valores em porcentagem.

| | Grupo controle | Grupo teste 1 | Grupo teste 2 |
|---|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1º exame (0) | 5,13 \pm 0,75 | 9,01 \pm 1,10 ^A | 8,23 \pm 1,84 |
| 2º exame (3 meses) | 5,31 \pm 0,74 | 9,01 \pm 2,08 ^A | 8,41 \pm 2,04 |
| 3º exame (6 meses) | 5,22 \pm 0,81 | 8,04 \pm 1,30 ^B | 8,21 \pm 2,61 |
| Δ (0 - 6meses) | - 0,09 \pm 0,08 ^{&} | 0,07 \pm 0,03 [*] | 0,02 \pm 0,02 [#] |

Letras diferentes, ($p < 0,05$) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo. Símbolos diferentes, ($p < 0,05$) dados estatisticamente diferentes entre os grupos.

Dados do Diabetes

Em relação aos pacientes diabéticos tipo 1, os dados analisados mostraram que: 14,3% faziam tratamento com insulina 4 x por dia, 28,6% faziam tratamento com insulina 3 x por dia, 14,3% faziam tratamento com insulina 2 x por dia e 42,8% faziam tratamento com insulina 1 x por dia. Já em relação aos pacientes diabéticos tipo 2, os dados analisados mostraram que: 57,1% faziam tratamento apenas com antidiabéticos orais, 7,1% faziam tratamento somente

com insulina, 7,1% antidiabéticos orais e insulina e 28,7% faziam apenas o regime alimentar. Um total 60% destes pacientes não tiveram mudança no regime de tratamento durante o período da pesquisa e, 40% tiveram, sendo que a maioria teve aumento da dose. Apenas 1 paciente passou a controlar somente por alimentação e 1 foi por motivo de alergia.

GRÁFICO 1 – Valores dos tratamentos utilizados para controle do diabetes pelos pacientes diabéticos tipo 1.

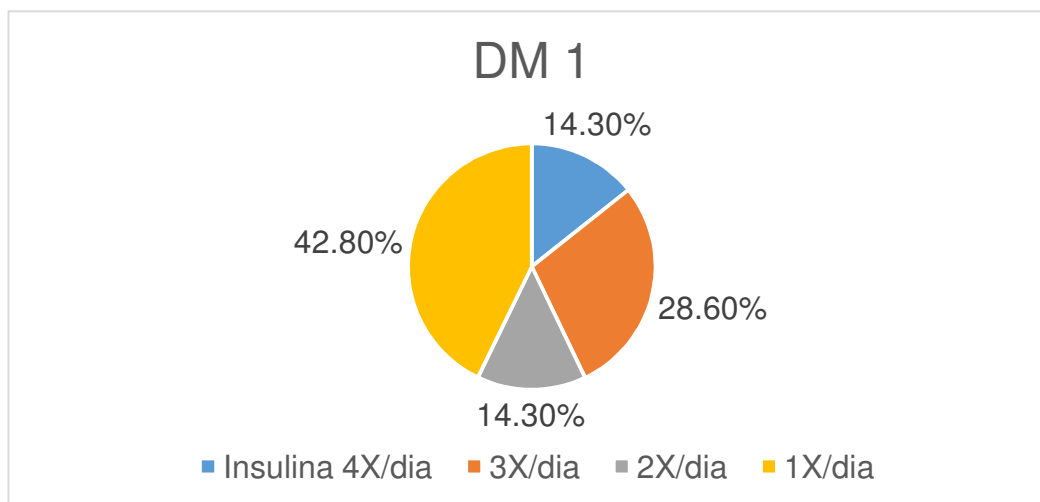
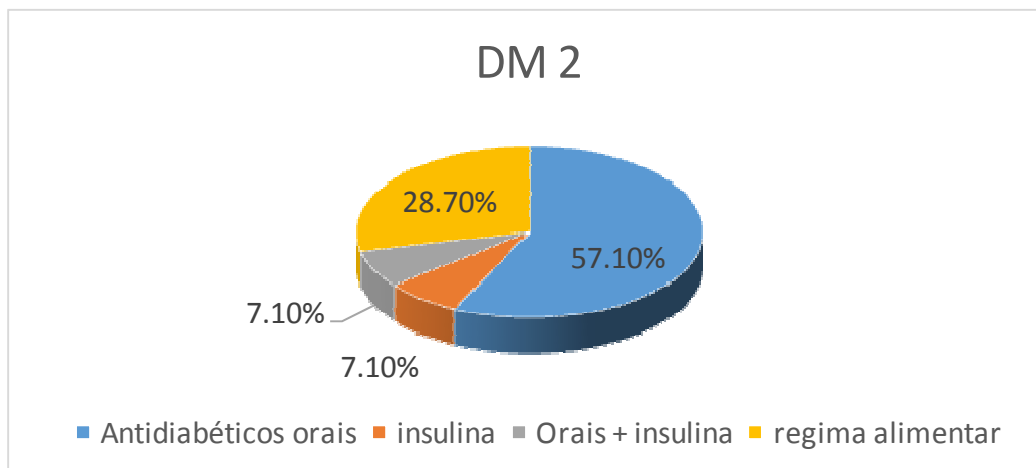


GRÁFICO 2 – Valores dos tratamentos utilizados para controle do diabetes pelos pacientes diabéticos tipo 2.

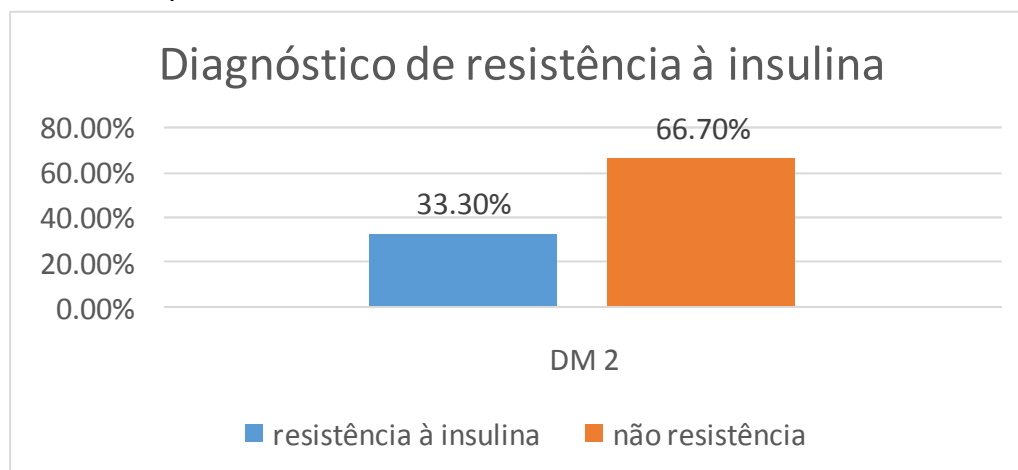


Com relação ao tempo de diagnóstico do diabetes, 54% dos pacientes diagnosticaram o diabetes a menos de 10 anos, e 46% diagnosticaram o diabetes a mais de 10 anos.

Diagnóstico de Resistência à Insulina

Em relação ao IMC, 33,3% dos pacientes, sendo todos diabéticos tipo 2, apresentaram diagnóstico de resistência à insulina ($IMC > 28,7$ ou $IMC > 27 \text{ Kg/m}^2$ + história familiar de diabetes), enquanto os outros 66,7% dos pacientes não apresentaram diagnóstico de resistência à insulina.

GRÁFICO 3 – Valores do diagnóstico de resistência à insulina para pacientes diabéticos tipo 2.



Análise do Fluido Crevicular Gengival (GFC)

A tabela 6 mostra as médias da quantidade de GFC medido por área, dos 3 períodos em todos os grupos tratados. Os resultados mostraram que houve diminuição significativa ao final dos 6 meses em todos os grupos, sendo esta diminuição significativamente mais expressiva no grupo teste 2 em relação aos outros dois grupos (66,4%).

TABELA 6 - Valores da Área do GFC. Os valores representam média \pm desvio padrão. Os resultados são expressos em pixels ao quadrado.

| | Grupo controle | Grupo teste 1 | Grupo teste 2 |
|---|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 1º exame (0) | 1242,95 \pm 34,42 ^A | 1151,66 \pm 65,09 ^A | 4773,91 \pm 245,32 ^A |
| 2º exame (3 meses) | 937,66 \pm 16,24 ^B | 949,80 \pm 57,88 ^B | 2675,30 \pm 272,61 ^B |
| 3º exame (6 meses) | 730,33 \pm 29,71 ^C | 833,16 \pm 44,65 ^C | 1603,91 \pm 65,41 ^C |
| Δ (0-180 dias) | 512,62 \pm 29,70 ^{&} | 318,50 \pm 44,60 [*] | 3170,00 \pm 65,40 [#] |

Letras diferentes, ($p < 0,05$) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo. Símbolos diferentes, ($p < 0,05$) dados estatisticamente diferentes entre os grupos.

Análise da Concentração de PGE-2

A Tabela 7 mostra as médias dos valores da concentração de PGE-2 dos 3 períodos em todos os grupos tratados. Foi possível observar que houve uma diminuição estatisticamente significativa deste mediador inflamatório nos grupos de pacientes diabéticos após o período de 6 meses, sendo que no grupo de pacientes com diabetes tipo 1 a redução foi mais expressiva.

TABELA 7 - Valores da concentração de PGE-2 em todos os grupos no período de 0, 3 e 6 meses. Os valores representam média \pm desvio padrão. Os resultados são expressos em médias dos valores em pg/mL.

| | Grupo controle | Grupo teste 1 | Grupo teste 2 |
|---|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1º exame (0) | 7,2 \pm 1,3 ^A | 7,06 \pm 1,8 ^{AB} | 7,5 \pm 1,5 ^A |
| 2º exame (3 meses) | 6,6 \pm 1,0 ^A | 7,3 \pm 0,9 ^B | 7,4 \pm 2,7 ^{AB} |
| 3º exame (6 meses) | 6,3 \pm 1,3 ^A | 5,8 \pm 2,1 ^A | 6,7 \pm 1,1 ^B |
| Δ (0-180 dias) | 0,9 \pm 0,2 | 1,26 \pm 0,2* | 0,8 \pm 0,1 [#] |

Letras diferentes, ($p < 0,05$) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo. Símbolos diferentes, ($p < 0,05$) dados estatisticamente diferentes entre os grupos.

O coeficiente linear de Pearson mostrou uma forte correlação ($R=1$) entre as variações de hemoglobina glicada, tanto do grupo de pacientes com diabetes tipo 1, tanto do grupo de diabetes tipo 2 e a expressão de PGE2.

DISCUSSÃO

A influência do diabetes sobre a doença periodontal está bem estabelecida, mas o efeito da doença periodontal e seu tratamento sobre o controle do diabetes não é tão clara. A maioria dos estudos têm se concentrado sobre a prevalência da doença periodontal e DM em um tipo particular da doença (DM1 ou DM2). No entanto, possíveis respostas ao tratamento periodontal, no que diz respeito aos diferentes tipos fisiopatológicos do DM, não foram estudados. Por isso, o objetivo deste estudo foi avaliar a resposta ao tratamento periodontal básico sobre o controle glicêmico e da inflamação de pacientes portadores de Diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, acompanhados por um período de 6 meses.

Foram examinados pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 e pacientes sem comprometimento sistêmico e os resultados mostraram que todos os grupos tiveram redução significativa nos parâmetros periodontais avaliados, bem como na quantidade de fluido crevicular gengival, ao final de 6 meses de estudo, após tratamento periodontal por meio de instrução de higiene oral, profilaxia e raspagem e aplainamento radicular. Esses resultados estão de acordo com os estudos de Faria-Almeida, Navarro e Bascones (2006) que realizaram um estudo prospectivo, paralelo e longitudinal comparativo entre pacientes diabéticos tipo 2 e não diabéticos, com periodontite crônica moderada generalizada.

Quando avaliado o índice de placa ao final do período experimental, foi possível observar que o grupo de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 teve uma redução mais expressiva significativamente que os outros dois grupos (Tabela 1). Da mesma forma, ocorreu com o nível de inserção clínica, tendo uma melhora mais significativa ao final de 6 meses para o grupo DM1 (Tabela 4). Estes resultados estão de acordo com Pranckeviciene et al. (2014), que ao correlacionar o tipo de diabetes mellitus com a severidade de doença periodontal, através de parâmetros clínicos periodontais, demonstraram que a gravidade da doença periodontal é mais pronunciada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

No entanto, quando avaliado o sangramento à sondagem, observou-se uma redução maior e mais significativa no grupo controle do que nos grupos testes (Tabela 2). Segundo dados da American Dental Association (ADA), a prevalência de periodontite em indivíduos diabéticos chega a atingir 39% entre os maiores de 19 anos, sendo que existe uma gravidade maior da periodontite entre

diabéticos de longa duração e mau controle glicêmico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011). Foi sugerido que indivíduos com DM tem de 2 a 3 vezes mais chance de desenvolver doença periodontal em comparação com os não diabéticos (KAWAMURA, 2002; MEALEY & OATES, 2006; LOE, 1993). Entretanto, trabalhos conduzidos por Ervasti et al. (1985), não encontraram diferenças significativas na inflamação gengival entre diabéticos e não diabéticos. Porém quando os grupos analisados foram estratificados de acordo com o nível de controle glicêmico, um significativo aumento na inflamação gengival foi observado nos pacientes com glicemia mal controlada. Em geral, o número de locais inflamados decrescia à medida que o controle glicêmico melhorava, sugerindo haver uma relação direta entre estas variáveis. Outro estudo realizado por Sjödin et al. (2012), avaliando 41 pacientes jovens diabéticos tipo 1 em comparação com pacientes jovens não diabéticos pareados por sexo e idade não encontraram diferenças significantes em relação às condições periodontais (gengivite, profundidade de sondagem e perda de osso alveolar) e padrão microbiológico em amostras de bolsas periodontais, nem diferenças entre os diabéticos tipo 1 com bom ou ruim controle metabólico. Já Kaur et al. (2009) demonstrou uma associação entre ambos DM1 e DM2 e um aumento da severidade da doença periodontal e perda dentária em comparação com indivíduos não-diabéticos em uma grande população de estudo homogênea.

Estudos de intervenção têm avaliado os efeitos potenciais da terapia periodontal no controle glicêmico em diabéticos. Uma meta-análise de Engebretson & Kocher (2013) mostrou uma diminuição modesta na hemoglobina glicada (HbA1c), de 0,36 (IC 95%: 0,19-0,54), em indivíduos diabéticos tipo 2 tratados com a terapia periodontal, em comparação com o controle não tratado. Outra meta-análise de Sgolastra et al. (2013), mostrou uma redução de HbA1c de 0,65% (IC 95%: 0,43-0,88) em pacientes diabéticos tipo 2, após a raspagem e alisamento radicular. Entretanto, um ensaio multicêntrico realizado por Engebretson et. al. (2013), contrariou tal efeito, mostrando um aumento não significativo estatisticamente, na HbA1c após a terapia periodontal. Portanto, evidências conflitantes sobre o efeito da terapia periodontal básica no controle glicêmico de pacientes diabéticos têm sido relatadas.

Neste estudo, o controle glicêmico dos pacientes diabéticos foi significativamente melhor ao final dos 6 meses apenas no grupo teste 1 (DM1),

com redução de 10,76% da hemoglobina glicada ao final dos 6 meses para este grupo (Tabela 5). Por outro lado, 33,3% dos pacientes diabéticos tipo 2 apresentaram diagnóstico de resistência à insulina. A obesidade é uma das principais causas de resistência à insulina, contribuindo para a deterioração de ambas as condições, diabetes e periodontite. Segundo Miller *et al.* (1992), a remoção de agentes patogênicos por tratamento conduz a uma diminuição da inflamação, o que por sua vez reduz a resistência à insulina, e assim, reduz o nível glicêmico. Sendo assim, foi possível observar que modificações nos níveis da inflamação após o tratamento periodontal básico podem inibir uma piora no controle glicêmico de pacientes diabéticos, inclusive naqueles com resistência à insulina, mostrando que o tratamento periodontal básico foi efetivo para o controle da inflamação em pacientes com diabetes mellitus, independente da idade.

Como a inflamação crônica e recorrente contribui para elevada continuação da resposta da fase aguda e pode levar a complicações do diabetes, tais como, micro e macroangiopatia e cicatrização prejudicada, é sugerido que a doença periodontal com aumentada resposta inflamatória a nível local e sistêmico, pode colaborar para a resistência à insulina apresentada na patogênese do diabetes mellitus tipo 2 (LONGO *et al.*, 2014). 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 (BERNARDON *et al.*, 2016).

A melhora nos padrões de controle, tais como: programas individuais de treinamento, monitoramento contínuo de glicose, automonitorização, dispositivos de injeção de insulina para o paciente, a terapia com bomba de insulina e o uso de análogos de insulina humana, têm reforçado a possibilidade de alcançar uma melhoria a longo prazo do controle glicêmico para pacientes com DM. Estas melhorias têm reduzido morbidade e mortalidade para pacientes com DM e também podem ter contribuído para a melhora sobre o risco de desenvolvimento de periodontite em pacientes diabéticos (EEG-OLOFSSON *et al.*, 2007). Provavelmente, estas melhoras para o controle do diabetes, principalmente para pacientes diabéticos tipo 1, que utilizam do tratamento com insulina, tenham contribuído para uma melhora do controle glicêmico mais significativa deste grupo,

ao final deste estudo, já que, para o grupo de diabéticos do tipo 2, os tratamentos para controle glicêmico eram mais diversificados e dependiam também do esforço pessoal de cada paciente para o controle da doença. Segundo, Asche et al. (2011), para a maioria dos indivíduos com diabetes tipo 2, as modificações no estilo de vida, necessárias para atingir ou manter o controle metabólico, geralmente não são alcançadas.

O volume do GCF varia bastante de acordo com o grau de inflamação. Pacientes com periodontite exibem elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias tais como, interleucina 1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e metabólitos do ácido aracdônico, como a PGE2. A PGE2 é o mais potente mediador da perda óssea alveolar na periodontite e tem sido detectada em maiores níveis no tecido gengival e GCF proporcional a severidade da doença periodontal (KARDESLER et al., 2008). Neste estudo foi possível observar uma diminuição bastante expressiva da quantidade de fluido crevicular tanto dos pacientes diabéticos quanto dos pacientes do grupo controle, estando de acordo com os estudos de Toyama et al. (2014) e Bernardon et al. (2016) que observaram redução significativa do GCF em pacientes com diabetes tipo 2 após tratamento periodontal básico, em 6 meses de estudo. Já em relação a expressão de PGE2, este estudo mostrou uma diminuição significativa somente nos grupos de pacientes diabéticos após tratamento periodontal de 6 meses. Porém, houve uma forte correlação entre as variações de hemoglobina glicada e a expressão de PGE2, especialmente nos pacientes com diabetes tipo 1 onde houve uma redução diretamente proporcional da HbA1c e da PGE2. Estudo de Kardesler et al. (2008), mostrou maior quantidade total de PGE2 no GCF de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e pacientes com doença periodontal do que em pacientes sem diabetes e sem doença periodontal. No entanto, segundo este mesmo autor, pacientes com DM tipo 1 e periodontite têm mostrado ter significativamente maior nível de PGE2 e IL-1 β no GCF. Na verdade, o diabetes parece estar associado com um desequilíbrio na produção de citocinas, sendo registrados uma alta ou baixa regulação da produção de citocinas, entretanto, a natureza deste desequilíbrio ainda é incerta (KARDESLER et al., 2008).

CONCLUSÃO

Dentro dos limites do presente estudo e com base na significância clínica dos resultados, foi possível concluir que o tratamento periodontal foi eficaz no controle da inflamação periodontal de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, no entanto, no que diz respeito ao controle glicêmico, o tratamento periodontal básico foi mais eficaz para pacientes diabéticos tipo 1 em comparação com os diabéticos tipo 2. Estudos clínicos prospectivos maiores são necessários para esclarecer os efeitos do tratamento periodontal básico no controle glicêmico e da inflamação em pacientes com diabetes mellitus e doença periodontal.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v.7, p.5-10, 2004.
- ASCHE, C.; LAFLEUR, J.; CONNER, C. A Review of Diabetes Treatment Adherence and the Association with Clinical and Economic Outcomes. **Clinical Therapeutics**, v.33, n.1, p. 74-109, 2011.
- ARMITAGE, G.C. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. **Annals of Periodontology**, Califórnia, v.4, n.1, p. 1-6, dez 1999.
- BACONES-MARTINEZ, A.; MATESANZ-PEREZ, P.; ESCRIBANO-BERMEJO, M.; GONZÁLEZ-MOLES, M.; BASCONES-ILUNDAIN, J.; MEURMAN, J.H. Periodontal disease and diabetes – Review of the literature. **Med Oral Patol Cir Bucal**, v.16, n.6, p.722-9, 2011.
- BERNARDON, P.; TOYAMA, G.; COSTA, K.F.; SBARDELLOTTO, B.M.; GARCIA JR C.A.; ZAMPIVA M.M.M.; ARAÚJO, M.C.; MÂNICA J.C.M.; NASSAR C.A.; NASSAR P.O. Effects of Initial Periodontal Treatment in Moderately Compensated and Decompensated Type 2 Diabetic Patients. **BJMMR**, v.13, n.4, p.1-13, 2016.
- DEMMER, R.T.; HOLTFRETER B.; DESVARIEUX, M.; JACOBS JR, D. R.; KERNER, W., NAUCK, M.; VÖLZKE, H.; KOCHER, T. The Influence of Type1 and Type2 Diabetes Disease Progression. **Diabetes Care**, v. 35, p.2036–2042, 2012.
- EEG-OLOFSSON, K.; CEDERHOLM, J.; NILSSON, P.M.; GUDBJORNSDOTTIR, S.; ELIASSON, B. Glycemic and risk factor control in type 1 diabetes: results from 13612 patients in a national diabetes register. **Diabetes Care**, v.30, p.496-502, 2007.
- ENGBRETSON, S.; KOCHER, T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Periodontology**, v. 84, p.153–169, 2013.
- ENGBRETSON, S.; GELATO, M.; HYMAN, L.; MICHALOWICZ, B. S.; SCHOENFELD, E. Design features of the Diabetes and Periodontal Therapy Trial (DPTT): A multicenter randomized single-masked clinical trial testing the effect of nonsurgical periodontal therapy on glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels in subjects with type 2 diabetes and chronic periodontitis. **Contemporary Clinical Trials**, v.36, p. 515-526, 2013.
- ERVASTI, T.; KNUUTTILA, M.; POHJAMO, L.; HAUKIPURO, K. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. **Journal of Periodontology**, v.56, p.154-157, 1985.

FARIA-ALMEIDA, R.; NAVARRO, A.; BASCONES, A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. **Journal Periodontology**, v.77, n.4, p. 591-598, 2006.

GRAVES, D.T.; LIU, R.; OATES, T.W. Diabetes- enhanced inflammation and apoptosis: impact on periodontal pathosis. **Periodontol** 2000, v. 45, p.128-37, 2007.

GRAVES, D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. **J Periodontol**, v.79, p.1585–1591, 2008.

IACOPINO, A.M. Periodontitis and diabetes interrelationships: Role of inflammation. **Annals of Periodontology**, v.6, n.1, p.125-137, 2001.

KARDESLER, L.; BUDUNELI, N.; BIYIKOGLU, B.; ÇETINKALP, S.; KÜTÜKÇÜLER, N. Gingival crevicular fluid PGE2, IL-1 β , t-PA, PAI-2 levels in type 2 diabetes and relationship with periodontal disease. **Clinical Biochemistry**, v.41, p.863-868, 2008.

KAKADE, S.P.; SHETIYA, S.H.; KAKODKAR, P.; SHIRAHATTI, R.V.; AGRAWAL, D. Periodontal status of type I diabetics compared to non-diabetic participants: a preliminary study. **Ceylon Med J**, v.59, n.1, p.19-20, 2014.

KAUR, G.; HOLTFRETER, B.; RATHMANN, W.; SCHWAHN, C.; WALLASCHOFSKI, H.; SCHIPF, S.; NAUCK, M.; KOCHER, T. Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. **Journal of Clinical Periodontology**, v.36, p.765–774, 2009.

KAWAMURA, J.Y. Avaliação clínica, radiográfica e imuno-histoquímica da doença periodontal em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1. [**Dissertação de mestrado**]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2002.

LAGOS, M.L.P.; SANT'ANA, A.C.P.; GREGHI, S.L.A.; PASSANEZI, E. Keratinized gingiva determines the homeostatic behavior of gingival sulcus through transudation of gingival crevice fluid. **International Journal of Dentistry**, doi: 10.1155/2011/953135. Epub. N.15, nov. 2011.

LLAMBE´S, F.; SILVESTRE, F-J; HERNA´NDEZ-MIJARES, A.; GUIHA, R.; CAFFESSE, R. Effect of non-surgical periodontal treatment with or without doxycycline on the periodontium of type 1 diabetic patients. **J Clin Periodontol**, v. 32, p.915-920, 2005.

LLAMBE´S, F.; SILVESTRE, F.J.; HERNANDEZ-MIJARES, A.; GUIHA, R.; CAFFESSE, R. The effect of periodontal treatment on metabolic control of type 1 diabetes mellitus. **Clin Oral Investig**, v.12, n.4, p.337-43, 2008.

LOE, H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v.16, p.329-334, 1993.

LONGO, P.L.; ARTESE, H.P.C.; RABELO, M.S.; KAWAMOTO, D.; FOZ, A.M.; ROMITO, G.A.; DIB, S.A.; MAYER, M.P.A. Serum levels of inflammatory markers in type 2 diabetes patients with chronic periodontitis. **J Appl Oral Sci**, v.22, n. 2, p. 103-108, 2014.

MEALEY, B.L.; OATES, T.W. Diabetes mellitus and periodontal diseases. **Journal of Periodontology**, v.77, p.1289-1303, 2006.

MILLER, L.S.; MANWELL, M.A.; NEWBOLD, D.; REDING, M.E.; RASHEED, A.; BLODGETT, J.; KORNMAN, K.S. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: A report case. **J Periodontol**, v.63, p. 843-848, 1992.

NISHIMURA, F.; IWAMOTO, Y.; SOGA, Y. The periodontal host response with diabetes. **Periodontol 2000**, v.43, p.245-253, 2007.

OFFENBACHER, S. Periodontal diseases: pathogenesis. **Annals of Periodontology**, v.1, p.879–925, 1996.

OFFENBACHER, S.; HEASMAN, P.A.; COLLINS, J.G. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. **J Periodontol**, v.64, p.432–44, 1993.

OFFENBACHER, S.; ODLE, B.M.; BRASWELL, L.D. et al. Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in *Macaca mulatta*. **J Periodontol**, v.24, p.63–74, 1989.

PRANCKEVICIENEA, A.; SIUDIKIENEA, J.; OSTRAUSKASB, R.; MACHIULSKIENEA, V. Severity of periodontal disease in adult patients with diabetes mellitus in relation to the type of diabetes. **Biomed Pap Med FacUnivPalacky Olomouc Czech Repub**, v.158, n.1, p.117-123, mar. 2014.

RAJKUMAR, D.; SUBRAMANIAM, G.; NATARAJAN, S.; MAHALINGAM, L.; THANGAVELU, K. Diabetes and periodontal disease. **J Pharm BioalliedSci**, v.4, n.2, p.280-282, 2012.

SALVI, G.E.; COLLINS, J.G.; YALDA, B.; ARNOLD, R.R.; LANG, N.P. OFFENBACHER, S. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. **J Clin Periodontol**, v.24, p.8-16, 1997.

SALVI, G.E.; BECK, J.D.; OFFENBACHER, S. PGE2, IL-1 beta, and TNF-alpha responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. **Annals of Periodontology**, v.3, p.40-50, 1998.

SGOLASTRA, F.; SEVERINO, M.; PIETROPAOLI, D.; GATTO, R.; MONACO, A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a metaanalysis of randomized clinical trials. **Journal of Periodontology**, v.84, p.958–973, 2013.

SILNESS, J.; LOE, H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. **Acta Odontol Scand**, v.22, p.121-135, 1964.

SILVA, J.A.F.; FERRUCCI, D.L.; PERONI, L.A.; ISHI, E.P; ROSSA-JUNIOR, C.; CARVALHO, H.F.; STACH-MACHADO, D.R. Periodontal Disease-Associated Compensatory Expression of Osteoprotegerin Is Lost in Type 1 Diabetes Mellitus and Correlates with Alveolar Bone Destruction by Regulating Osteoclastogenesis. **Cells Tissues Organs**, v.196, p.137-150, 2012.

SJÖDIN, B.; EDBLAD, E.; SONDELL, K.; DAHLÉN, G. Minor manifestations of periodontal diseases in young adults with type 1 diabetes mellitus. Periodontal and microbiological findings. **Acta Odontologica Scandinavica**, v.70, p.589-596, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2011. AC Farmacêutica, Rio de Janeiro, p.2, 2011.

TAYLOR, G.W. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. **Annals of Periodontology**, v.6, p.99-112, 2001.

TOYAMA, G.; FELIPETTI, F.A.; BERTOLDO, K.P.; VIERA, C.S.; KOTTWITZ, L.B.M.; NASSAR, C.A.; NASSAR P.O. Evaluation of different periodontal treatments modes for patients with type 2 diabetes mellitus. **J Public Health**, v.22, p.529–534, 2014.

WILLIAMS, R.C. Understanding and managing periodontal diseases: a notable past, a promising future. **Journal of Periodontology**. v.79, p.1552-1559, 2008.

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

YOON, A.J.; CHENG, B.; PHILIPONE, E.; TURNER, R.; LAMSTER, I.B. Inflammatory biomarkers in saliva: assessing the strength of association of diabetes mellitus and periodontal status with the oral inflammatory burden. **J Clin Periodontol**, v.39, p.434-440, 2012.

APENDICÊS

APÊNDICE 1 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

QUESTIONÁRIO PROJETO DIABETES E TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL

NOME:

IDADE:

TELEFONE ()

TEMPO DE INÍCIO DO DIABETES:

TRATAMENTO ATUAL DO DIABETES:

- ANTIDIABÉTICOS ORAIS () SIM // () NÃO. SE SIM, QUAIS:

- INSULINA () SIM // () NÃO. SE SIM, QUAIS TIPOS DE INSULINA UTILIZA:

QUAL A DOSAGEM DE INSULINA UTILIZADA:

EVIDÊNCIA DE COMPLICAÇÕES DO DIABETES:

EVIDÊNCIA CLÍNICA DE PÉ DIABÉTICO:

() AMPUTAÇÃO DE ARTELHOS, ANTEPÉ, PÉ OU PERNA DECORRENTE DE LESÃO POR DIABETES

() LESÃO CRÔNICA (ULCERAÇÃO) DECORRENTE DE ALTERAÇÕES DIABÉTICAS

() ALTERAÇÕES DA SENSIBILIDADE DOS PÉS (HIPOESTESIA, PARESETESIA) OU DOR NEUROPÁTICA

() SEM NENHUMA EVIDÊNCIA DE LESÃO NEUROPÁTICA PELO DIABETES

EVIDÊNCIA DE RETINOPATIA DIABÉTICA

() AMAUROSE OU REDUÇÃO IMPORTANTE DA ACUIDADE VISUAL

() RETINOPATIA AVANÇADA COM HISTÓRIA FOTOCOAGULAÇÃO A LASER PRÉVIA

() RETINOPATIA SEM NECESSIDADE DE FOTOCOAGUAÇÃO A LASER

() SEM RETINOPATIA

() DESCONHECE

EVIDÊNCIA DE NEFROPATIA DIABÉTICA

() INSUF RENAL CRÔNICA DIALÍTICA

() IRC NÃO-DIALÍTICA

() PROTEINÚRIA NEFRÓTICA OU NÃO NEFRÓTICA COM CLEARANCE RENAL NORMAL

() MICROALBUMINÚRIA POSITIVA (NEFROPATIA INCIPIENTE)

() SEM EVIDÊNCIA DE LESÃO RENAL

() DESCONHECE

EVIDÊNCIA DE DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

DOENÇA CARDÍACA

- INSUFICÊNCIA CARDÍACA
 IAM PRÉVIO OU ANGINA ESTÁVEL OU INSTÁVEL
 EVIDÊNCIA DE DOENÇA ISQUÊMICA CARDÍACA ASSINTOMÁTICA
(EVIDENCIADA POR TESTE ERGOMÉTRICO, CINTILOGRAFIA, ECOCARDIO
COM OU SEM STRESS, CATETERISMO)
 SEM EVIDÊNCIA DE DOENÇA CARDÍACA
 DESCONHECE

OUTROS SÍTIOS DE ATEROSCLEROSE

- AVC PRÉVIO OU AIT
 ESTENOSE OU PLACA EM CARÓTICAS (AVALIADAS POR DOPPLER)
 CLAUDICAÇÃO EM MEMBROS INFERIORES
 OUTROS SÍTIOS DE ATEROSCLEROSE:

TABAGISMO

- SIM NÃO

EXAME FÍSICO

PESO:

ALTURA:

LABORATÓRIO

GLICEMIA JEJUM:

GLICEMIA PRANDIAL:

HB GLICADA:

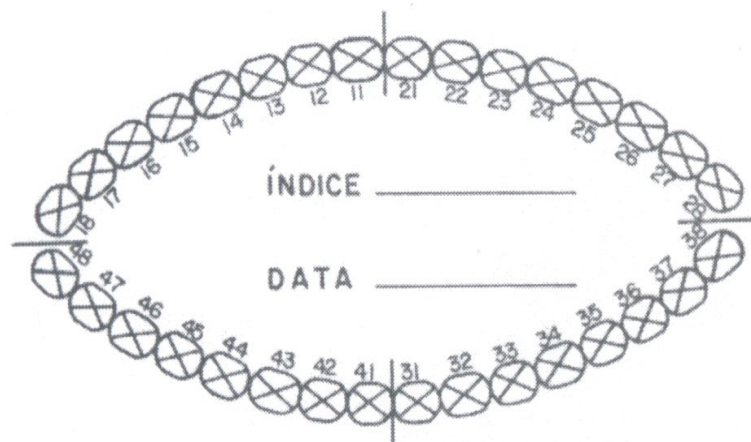
APÊNDICE 2 - AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA

Projeto: Efeito do tratamento periodontal básico no controle glicêmico e da inflamação de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2: Ensaio Clínico Controlado.

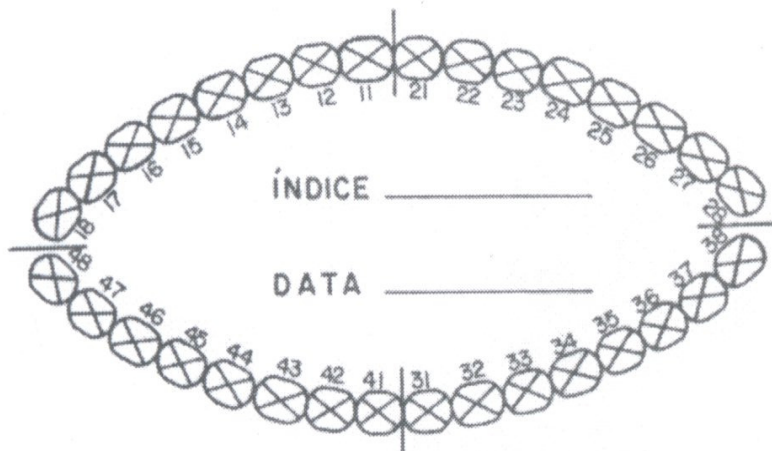
Grupo: _____

Nome do Paciente: _____

Índice de Placa



Sangramento à sondagem



ANEXO 1 - 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 | 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. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Efeito do tratamento periodontal básico no controle glicêmico e da inflamação de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2: Ensaio Clínico Controlado.

Claudia Camila Peruzzo Lopes¹, Priscila do Monte Ribeiro Busato², Maira Fernanda Michelin Mânica³, Marcela Chiquetto de Araújo⁴, Muriel Machado Marquez Zampiva¹, Bruna Martinazzo Bortolin⁵, Carlos Augusto Nassar⁶, Patrícia Oehlmeyer Nassar⁷

Este artigo será submetido para a *Revista Journal of Clinical Periodontology*

Efeito do tratamento periodontal básico no controle glicêmico e da inflamação de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2: Ensaio Clínico Controlado.

Claudia Camila Peruzzo Lopes¹, Priscila do Monte Ribeiro Busato², Maira Fernanda Michelin Mânica³, Marcela Chiquetto de Araújo⁴, Muriel Machado Marquez Zampiva¹, Bruna Martinazzo Bortolin⁵, Carlos Augusto Nassar⁶, Patrícia Oehlmeyer Nassar⁷

¹ Cirurgiã-Dentista – Mestranda em Odontologia - UNIOESTE - Cascavel - Brasil

² Pós - Doutora – Curso de Odontologia - UNIOESTE - Cascavel - Brasil

³ Cirurgião-Dentista - Cascavel - Brasil.

⁴ Cirurgiã-Dentista - Acadêmica Residente do Curso de Cirurgia Oral e Bucomaxilofacial - UNIOESTE - Cascavel, Paraná, Brasil.

⁵ Acadêmica Curso de Odontologia - UNIOESTE - Cascavel - Brasil

⁶ Prof. Associado da Disciplina de Periodontia da UNIOESTE – Cascavel - Brasil

⁷ 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

Conflitos de interesse: Todos os autores declararam não haver conflitos de interesse nesse estudo.

Agradecimentos: Esse estudo foi apoiado por meio de subvenções da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE e FUNDAÇÃO ARAUCÁRIA.

RESUMO

Objetivo: Comparar a resposta do tratamento periodontal básico, no controle glicêmico e da inflamação, em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2.

Metodologia: Foram selecionados 70 pacientes com periodontite, estes foram divididos em três grupos: Grupo controle (n=11), pacientes sistemicamente saudáveis; Grupo teste 1 (n=14), pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 (DM1); Grupo teste 2 (n=27), pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Os grupos receberam tratamento periodontal básico, após exame clínico. As análises foram realizadas aos 0, 3 e 6 meses, incluindo parâmetros clínicos periodontais e a quantidade de fluido crevicular gengival (GCF). Foram dosadas a hemoglobina glicada (HbA1c) e a concentração de prostaglandina E2(PGE2) no GCF. **Resultados:** Houve melhora de todos os parâmetros clínicos periodontais avaliados em todos os grupos, bem como na quantidade de fluido crevicular gengival. Ocorreu diminuição mais expressiva ($p < 0,05$) da HbA1c e da concentração de PGE2 no grupo teste1, após 6 meses. **Conclusão:** O tratamento periodontal básico mostrou-se mais eficaz para o controle glicêmico dos pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, inflamação, tratamento periodontal básico, controle glicêmico.

Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença endócrino-metabólica produzida por níveis não bem controlados de glicose no sangue, devido à deficiência na produção ou atividade da insulina (Llambés et al. 2005). Geralmente dois tipos de diabetes mellitus encontram-se descritos: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), resultante da definitiva deficiência na secreção de insulina, causada geralmente por doenças autoimunes e fatores genéticos; e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que apresenta resistência à insulina e relativa deficiência de insulina. O DM1, na maioria das vezes, se desenvolve na infância e adolescência e representa apenas 5-10% dos pacientes com diabetes, enquanto o DM2, a forma mais comum da doença, é mais prevalente entre adultos mais velhos (Graves et al. 2007, American Diabetes Association 2004).

O DM1 está associado com numerosos efeitos deletérios na homeostase do hospedeiro, incluindo resistência reduzida a infecções, devido a resposta imune comprometida, a queda de componentes humoral e celulares, a inibição da quimiotaxia dos leucócitos e defeitos na fagocitose e morte bacteriana por polimorfonucleares e macrófagos. Além disso, o DM1 aumenta a resposta inflamatória pela persistente expressão de interleucinas, diminuída atividade dos osteoblastos e aumentada reabsorção óssea osteoclástica. As complicações vasculares são também importante causa da morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos, e têm sido listadas como um importante fator de risco para a doença periodontal (Silva et al. 2012). O Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é a forma presente em 90% a 95% dos casos (Brazilian Society of Diabetes 2011) e é descrita como uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada pela hiperglicemia crônica com distúrbio do metabolismo de carboidrato, gordura e proteína, resultantes de defeitos na secreção de insulina (disfunção das células- β), ação da insulina (resistência à insulina) ou ambos (Kardesler et al. 2008).

A doença periodontal (DP) é uma doença inflamatória crônica de causa infecciosa, caracterizada por destruição das estruturas de sustentação dos dentes que inclui o ligamento periodontal, cemento e o osso alveolar (Bascones- Martinez et al. 2011). Pacientes com periodontite apresentam elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias no fluido crevicular gengival (GCF), tais com interleucina-1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e metabólitos do ácido aracônico, como a prostaglandina E2 (PGE2) (Offenbacher, 1996). A PGE2, o metabólito da via ciclooxigenase, é o mais potente mediador de perda alveolar óssea na periodontite (Offenbacher et al. 1993). A PGE2 é conhecida por ter uma atividade sobre os

fibroblastos e os osteoclastos, induzindo-os a produzir metaloproteinasas, IL-1 β , e outras citocinas. A PGE2 tem sido detectada em níveis mais elevados no tecido gengival e GCF proporcional à gravidade da doença periodontal (Offenbacher et al. 1989). Monócitos de pacientes diabéticos produzem uma maior quantidade de IL-1 β e PGE2 in vitro, do que indivíduos sistemicamente saudáveis (Salvi et al. 1997).

Os tecidos periodontais inflamados servem como fonte crônica de bactérias, produtos bacterianos e muitos mediadores inflamatórios como Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 (IL-1), os quais tem importante efeito no metabolismo da glicose e do lipídeo, além de serem antagonistas da insulina e levarem à resistência da mesma (Faria-Almeida et al. 2006, Graves et al. 2007). Essa relação bidirecional tem implicações importantes para pacientes com diabetes, considerando a significativa morbidade e mortalidade associada à doença (Yoon et al. 2012).

A influência do diabetes em relação a doença periodontal já está bem estabelecida. Em estudo realizado por Kaur et al. (2009), ao comparar a prevalência de periodontite e perda dentária em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 em comparação aos pacientes saudáveis, encontraram uma associação positiva tanto da DM1 e DM2 em relação a doença periodontal. Outro estudo de Pranckeviciene et al. (2014), ao comparar o tipo fisiopatológico de diabetes mellitus com a prevalência de doença periodontal, encontrou maior gravidade de doença periodontal em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, se comparados com os portadores da tipo 1. Por outro lado, ao estudar a influência dos tipos etiológicos de diabetes e seu controle metabólico sobre o maior risco de desenvolvimento de doença periodontal com a população da Pomerânia, Demmer et al. (2012), encontrou associação entre a doença periodontal somente em pacientes diabéticos descompensados dos tipos 1 e 2 de diabetes. Estudos preliminares do estado periodontal de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 mostraram que as pessoas com esta doença sistêmica têm um maior risco de desenvolver doença gengival e periodontal se comparadas às saudáveis (Llambes et al. 2008, Kakade et al. 2014). Porém, há poucos dados sobre a evolução do tratamento da doença periodontal em pacientes com DM1.

A maioria dos estudos têm se concentrado sobre a relação entre DP e DM em um tipo particular da doença (DM1 ou DM2). No entanto, possíveis respostas ao tratamento periodontal, no que diz respeito aos diferentes tipos fisiopatológicos do DM, têm sido

pouco estudados. Diante do exposto, esta pesquisa visa avaliar o efeito do tratamento periodontal em pacientes portadores de DM tipo 1 e DM tipo 2.

Materiais e Métodos

Seleção da amostra

Foram selecionados 70 pacientes voluntários (20 saudáveis, 20 portadores de diabetes mellitus tipo 1 e 30 portadores de diabetes mellitus tipo 2), atendidos no Ambulatório de Odontologia da UNIOESTE no período de março de 2014 a março de 2015, de ambos os sexos, com idade de 18-75 anos, com diagnóstico de periodontite crônica. A amostra de pacientes foi selecionada na clínica de Periodontia da UNIOESTE e os pacientes diabéticos incluídos no estudo, já haviam sido diagnosticados e classificados previamente como portadores da condição fisiopatológica do diabetes pelos endocrinologistas do município de Cascavel. No entanto, destes 70 pacientes, 9 saudáveis, 6 DM1 e 3 DM2 desistiram do tratamento, por motivos de saúde, acesso à universidade ou desinteresse pelo tratamento.

Os critérios de inclusão e exclusão foram rigorosamente obedecidos para esta seleção. Como critérios de inclusão em ambos os grupos, os pacientes poderiam ser de ambos os sexos e deveriam apresentar periodontite crônica moderada a severa, localizada ou generalizada, com pelo menos 4 sítios com profundidade de sondagem acima de 5mm e nível de inserção clínica maior ou igual a 4mm, não no mesmo dente, com sangramento à sondagem e inflamação gengival, livres de cáries e/ou próteses ao exame clínico. Os pacientes foram divididos em 3 grupos, sendo que no grupo controle (n=11), os pacientes deveriam ser saudáveis (não apresentar doença sistêmica). No grupo teste 1 (n=14), os pacientes deveriam ser portadores de DM tipo 1 e no grupo teste 2 (n=27), os pacientes deveriam ser portadores de DM tipo 2. Os dentes, para todos os grupos, deveriam se apresentar razoavelmente alinhados na arcada, com um número mínimo de 20 dentes na arcada, após exame clínico realizado nas faces vestibular, lingual/palatina, mesial e distal.

Como critérios de exclusão, os pacientes deveriam apresentar história positiva nos últimos seis meses de antibioticoterapia de largo espectro, antiinflamatórios esteróides, anticoagulantes e imunossupressores nos três meses antecedentes ao estudo, história positiva de gestação ou amamentação, história positiva de qualquer tipo de problema sistêmico grave ou história positiva de tratamento periodontal nos últimos 6 meses, história positiva de tabagismo

ou interrupção definitiva do hábito há, no mínimo, 5 anos.

Delineamento do estudo

Os pacientes foram avaliados por um período total de 6 meses, sendo que a avaliação clínica, avaliação laboratorial, a análise do fluido crevicular gengival e a Análise da Expressão de PGE2 foram realizadas nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Após a avaliação clínica inicial, realizada por um único operador previamente treinado, foi realizado o tratamento periodontal básico consistindo em instrução e motivação de higiene oral (técnica de Bass modificada + fio dental), raspagem supragengival e subgengival, alisamento radicular e polimento coronário. Para instrumentação manual foram utilizadas curetas periodontais de Gracey 5/6, 7/8, 11/12 e 13/14 e para instrumentação ultra-sônica foi utilizado um aparelho piezoelétrico. Para cada paciente foi dada a instrução de higiene bucal, a mesma para todos os grupos, e a terapia de suporte nos grupos tratados. As escovas indicadas para o controle mecânico foram padronizadas, devendo apresentar cerdas macias e horizontais de mesmo tamanho e cabeça da escova de tamanho pequeno, independente da marca. O dentífrício a ser usado não poderia apresentar qualquer componente que pudesse alterar o acúmulo de placa, além dos componentes básicos de um dentífrício. Nos períodos de 0, 3 e 6 meses, os pacientes receberam reforço de higiene bucal e terapia de manutenção periodontal e em todas estas consultas foi prescrito 2 gramas de amoxicilina 1 hora antes para profilaxia antibiótica (Quadro 1).

Avaliação Clínica

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

1. Índice de placa de SILNESS & LÖE (Silness & Loe 1964).
2. Sangramento à sondagem.
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: distância entre a junção cimento-esmalte (JCE) e o fundo da bolsa ou sulco, também determinado nos mesmos pontos da profundidade de sondagem.

Avaliação Laboratorial

Previamente ao tratamento periodontal, foi solicitado a cada paciente pertencente ao projeto, os seguintes exames: Hemoglobina glicada (HbA1c), Glicemia em jejum (GJ), Glicemia pós-prandial, Creatinina e Hemograma completo. Para avaliação do controle glicêmico, foi solicitado apenas o exame de Hemoglobina glicada (HbA1c), nos períodos de 0, 3 e 6 meses.

Dados do Diabetes

Em relação ao diabetes foi aplicado um questionário para detalhar o tempo de início e tratamento atual do diabetes (insulina, hipoglicemiante oral ou somente dieta - posologia e frequência diária). Também foram registradas a ocorrência de qualquer complicação relacionada

ao diabetes.

Diagnóstico de Resistência à Insulina

A resistência à insulina foi avaliada por meio do modelo abaixo proposto que utiliza apenas critérios clínicos para avaliar o Diagnóstico de Resistência à insulina (Brazilian Society of Diabetes 2011).

a- IMC (Índice de massa corporal) $> 28,7 \text{ Kg/m}^2$ ou

b- IMC $> 27 \text{ Kg/m}^2$ + história familiar de diabetes

Análise do Fluido Crevicular Gengival (GFC)

Foram realizadas coletas de fluido crevicular gengival em 3 sítios de dentes diferentes com profundidade de sondagem maior que 5 mm, na face vestibular e lingual/palatina com cone de papel absorvente. Com a área seca e o biofilme dental removido, os cones de papel eram inseridos abaixo da margem gengival por 30 segundos. Após os mesmos eram colocados imediatamente em solução alcoólica de ninhidrina a 0,2%. Em seguida, foram fotografadas e analisadas com um programa de computador (Image Pro Plus® Version 4.5.0.29, Média Cybernetics, Silver Spring, MD, USA) para determinação da quantidade de fluido absorvido em mm^2 (Lagos et al. 2011).

Análise da Concentração de PGE2

Foram selecionados para todos os grupos, 4 sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm e sangramento à sondagem (sítios profundos) e 4 com profundidade de sondagem menor ou igual a 3 mm e sangramento à sondagem (sítios rasos), em dentes diferentes, não-adjacentes. Inicialmente, foi removida a placa bacteriana supragengival dos sítios selecionados e em seguida, a região foi isolada com rolos de algodão estéreis e gentilmente seca com jatos de ar. O fluido sulcular estagnado foi coletado com a introdução de um cone de papel absorvente esterilizado 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 1ml de solução de phosphate-buffered saline (PBS). Após a coleta, os cones de papel permaneceram nos tubos de *ependorfs* por 40 minutos à temperatura ambiente para posterior centrifugação dos *ependorfs* a 10.000 giros por 10 minutos, a uma temperatura de 4°C. O sobrenadante foi coletado e acondicionado em novo *ependorf* estéril e congelado em freezer a -80°C. Essas amostras foram utilizadas para avaliação da quantidade de PGE-2 por meio de análise por Ensaio de Imunoabsorção Acoplado a Enzimas (ELISA).

Análise dos Dados

Os dados obtidos foram analisados e avaliados através dos testes ANOVA um critério, e se encontrado diferenças estatisticamente significantes, o teste de Tukey foi realizado para determinar diferença entre grupos, com nível de significância de 5%. O coeficiente linear de Pearson foi utilizado para avaliar a correlação entre as variações de hemoglobina glicada e a concentração de PGE2.

Aspectos Éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, com Parecer n. 770237. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por todos os pacientes ou seus responsáveis.

RESULTADOS

A idade média dos pacientes do grupo controle foi de $44,7 \pm 12,7$ anos, enquanto nos pacientes do grupo teste 1 foi de $42,5 \pm 16,8$ e nos pacientes do grupo teste 2 de $59,5 \pm 9,7$, sendo que estes valores não foram significativamente diferentes.

Avaliação Clínica

A tabela 1 mostra as médias do Índice de Placa dos 3 períodos em todos os grupos tratados. Os resultados desta avaliação clínica mostraram que houve diminuição significativa do índice de placa, ao final dos 6 meses, em todos os grupos. No grupo controle houve uma redução de 44,3%, no grupo teste 1 de 86,5% e no grupo teste 2 de 69,1%, sendo que esta redução no final dos 6 meses foi significativamente maior no grupo de pacientes DM tipo 1 (Tabela 1).

A tabela 2 mostra as médias do Sangramento à sondagem dos 3 períodos em todos os grupos tratados. Os resultados desta avaliação clínica mostraram que houve diminuição significativa do sangramento à sondagem, ao final dos 6 meses, em todos os grupos. No grupo controle houve uma redução de 86,9%, no grupo teste 1 de 85% e no grupo teste 2 de 75,2%, sendo que esta redução no final dos 6 meses foi significativamente maior no grupo de pacientes controle (Tabela 2).

A tabela 3 mostra as médias da Profundidade de Sondagem dos 3 períodos em todos os grupos tratados. Os resultados desta avaliação clínica mostraram que houve uma diminuição significativa ao final dos 6 meses em todos os grupos, sendo que esta redução não foi significativa entre os grupos (Tabela 3).

A tabela 4 mostra as médias do Nível de Inserção Clínica dos 3 períodos em todos os grupos tratados. Os resultados desta avaliação clínica mostraram que houve

diminuição significativa ao final dos 6 meses em todos os grupos, sendo esta redução mais significativa no grupo DM tipo 1 (Tabela 4).

Avaliação Laboratorial

A Tabela 5 mostra as médias dos valores de Hemoglobina Glicada dos 3 períodos realizados em todos os grupos tratados. Os resultados mostraram que houve uma redução significativa nos valores de hemoglobina glicada ao final dos 6 meses de acompanhamento apenas no grupo de pacientes DM tipo 1, sendo mais expressiva neste grupo (Tabela 5).

Dados do Diabetes

Em relação aos pacientes diabéticos tipo 1, os dados analisados mostraram que: 14,3% faziam tratamento com insulina 4 x por dia, 28,6% faziam tratamento com insulina 3 x por dia, 14,3% faziam tratamento com insulina 2 x por dia e 42,8% faziam tratamento com insulina 1 x por dia. Já em relação aos pacientes diabéticos tipo 2, os dados analisados mostraram que: 57,1% faziam tratamento apenas com antidiabéticos orais, 7,1% faziam tratamento somente com insulina, 7,1% antidiabéticos orais e insulina e 28,7% faziam apenas o regime alimentar. Um total 60% destes pacientes não tiveram mudança no regime de tratamento durante o período da pesquisa e, 40% tiveram, sendo que a maioria teve aumento da dose. Apenas 1 paciente passou a controlar somente por alimentação e 1 foi por motivo de alergia. Com relação ao tempo de diagnóstico do diabetes, 54% dos pacientes diagnosticaram o diabetes a menos de 10 anos, e 46% diagnosticaram o diabetes a mais de 10 anos.

Diagnóstico de Resistência à Insulina

Em relação ao IMC, 33,3% dos pacientes, sendo todos diabéticos tipo 2, apresentaram diagnóstico de resistência à insulina ($IMC > 28,7$ ou $IMC > 27 \text{ Kg/m}^2$ + história familiar de diabetes), enquanto os outros 66,7% dos pacientes não apresentaram diagnóstico de resistência à insulina.

Análise do Fluido Crevicular Gengival (GFC)

A tabela 6 mostra as médias da quantidade de GFC medido por área, dos 3 períodos em todos os grupos tratados. Os resultados mostraram que houve diminuição significativa ao final dos 6 meses em todos os grupos, sendo esta diminuição significantemente mais expressiva no grupo teste 2 em relação aos outros dois grupos (66,4%) (Tabela 6).

Análise da Concentração de PGE-2

A Tabela 7 mostra as médias dos valores da concentração de PGE-2 dos 3 períodos em todos os grupos tratados. Foi possível observar que houve uma diminuição estatisticamente significativa desta citocina nos grupos de pacientes diabéticos após o

período de 6 meses, sendo que no grupo de pacientes com diabetes tipo 1 a redução foi mais expressiva (Tabela 7).

O coeficiente linear de Pearson mostrou uma forte correlação ($R=1$) entre as variações de hemoglobina glicada, tanto do grupo de pacientes com diabetes tipo 1, tanto do grupo de diabetes tipo 2 e a expressão de PGE2.

DISCUSSÃO

A influência do diabetes sobre a doença periodontal está bem estabelecida, mas o efeito da doença periodontal e seu tratamento sobre o controle do diabetes não é tão clara. A maioria dos estudos têm se concentrado sobre a prevalência da doença periodontal e DM em um tipo particular da doença (DM1 ou DM2). No entanto, possíveis respostas ao tratamento periodontal, no que diz respeito aos diferentes tipos fisiopatológicos do DM, não foram estudados. Por isso, o objetivo deste estudo foi avaliar a resposta ao tratamento periodontal básico sobre o controle glicêmico e da inflamação de pacientes portadores de Diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, acompanhados por um período de 6 meses.

Foram examinados pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 e pacientes sem comprometimento sistêmico e os resultados mostraram que todos os pacientes tiveram redução significativa nos parâmetros periodontais avaliados, bem como na quantidade de fluido crevicular gengival, ao final de 6 meses de estudo para todos os grupos após tratamento periodontal por meio de instrução de higiene oral, profilaxia e raspagem e aplainamento radicular. Esses resultados estão de acordo com os estudos de Faria-Almeida et al. (2006) que realizaram um estudo prospectivo, paralelo e longitudinal comparativo entre pacientes diabéticos tipo 2 e não diabéticos com periodontite crônica moderada generalizada. Quando avaliado o índice de placa ao final do período experimental, foi possível observar que o grupo de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 teve uma redução mais expressiva significativamente que os outros dois grupos (Tabela 1). Da mesma forma, ocorreu com o nível de inserção clínica, tendo uma melhora mais significativa ao final de 6 meses para o grupo DM1 (Tabela 4). Estes resultados estão de acordo com Pranckeviciene et al. (2014), que ao correlacionar o tipo de diabetes mellitus com a severidade de doença periodontal, através de parâmetros clínicos periodontais, demonstraram que a gravidade da doença periodontal é mais pronunciada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

No entanto, quando avaliado o sangramento à sondagem, observou-se uma redução maior e mais significativa no grupo controle do que nos grupos testes (Tabela 2). Segundo dados da American Dental Association (ADA), a prevalência de periodontite em indivíduos diabéticos chega a atingir 39% entre os maiores de 19 anos, sendo que existe uma gravidade maior da periodontite entre diabéticos de longa duração e mau controle glicêmico (Brazilian Society of Diabetes 2011). Foi sugerido que indivíduos com DM tem de 2 a 3 vezes mais chance de desenvolver doença periodontal em comparação com os não diabéticos (Mealey & Oates, 2006, Loe, 1993). Entretanto, trabalhos conduzidos por Ervast et al. (1985) não encontraram diferenças significativas na inflamação gengival entre diabéticos e não diabéticos. Porém quando os grupos analisados foram estratificados de acordo com o nível de controle glicêmico, um significativo aumento na inflamação gengival foi observado nos pacientes com glicemia mal controlada. Em geral, o número de locais inflamados decrescia à medida que o controle glicêmico melhorava, sugerindo haver uma relação direta entre estas variáveis. Outro estudo realizado por Sjödín et al. (2012), avaliando 41 pacientes jovens diabéticos tipo 1 em comparação com pacientes jovens não diabéticos pareados por sexo e idade não encontraram diferenças significantes em relação às condições periodontais (gengivite, profundidade de sondagem e perda de osso alveolar) e padrão microbiológico em amostras de bolsas periodontais, nem diferenças entre os diabéticos tipo 1 com bom ou ruim controle metabólico. Já Kaur et al. (2009) demonstrou uma associação entre ambos DM1 e DM2 e um aumento da severidade da doença periodontal e perda dentária em comparação com indivíduos não-diabéticos em uma grande população de estudo homogênea.

Estudos de intervenção têm avaliado os efeitos potenciais da terapia periodontal no controle glicêmico em diabéticos. Uma meta-análise de Engebretson & Kocher (2013), mostrou uma diminuição modesta na hemoglobina glicada (HbA1c) de 0,36 (IC 95% 0,19, 0,54) em indivíduos diabéticos tipo 2 tratados com a terapia periodontal, em comparação com o controle não tratado. Outra meta-análise de Sgolastra et al. (2013), mostrou uma redução de HbA1c de 0,65% (IC 95% 0,43, 0,88) em pacientes diabéticos tipo 2, após a raspagem e alisamento radicular. Entretanto, um ensaio multicêntrico realizado por Engebretson et. al. (2013) contrariou tal efeito, mostrando um aumento não significativo estatisticamente, na HbA1c após a terapia periodontal. Portanto, evidências conflitantes sobre o efeito da terapia periodontal básica no controle glicêmico de pacientes diabéticos têm sido relatadas.

Neste estudo, o controle glicêmico dos pacientes diabéticos foi significativamente melhor ao final dos 6 meses apenas no grupo teste 1 (DM1), com redução de 10,76% da hemoglobina glicada ao final dos 6 meses para este grupo

(Tabela 5). Por outro lado, 33,3% dos pacientes diabéticos tipo 2 apresentaram diagnóstico de resistência à insulina. A obesidade é uma das principais causas de resistência à insulina, contribuindo para a deterioração de ambas as condições, diabetes e periodontite. Segundo Miller *et al.* 1992, a remoção de agentes patogênicos por tratamento conduz a uma diminuição da inflamação, o que por sua vez reduz a resistência à insulina, e assim, reduz o nível glicêmico. Sendo assim, foi possível observar que modificações nos níveis da inflamação após o tratamento periodontal básico podem inibir uma piora no controle glicêmico de pacientes diabéticos, inclusive naqueles com resistência à insulina, mostrando que o tratamento periodontal básico foi efetivo para o controle da inflamação em pacientes com Diabetes mellitus, independente da idade.

Como a inflamação crônica e recorrente contribui para elevada continuação da resposta da fase aguda e pode levar a complicações do diabetes, tais como, micro e macroangiopatia e cicatrização prejudicada, é sugerido que a doença periodontal com aumentada resposta inflamatória a nível local e sistêmico, pode colaborar para a resistência à insulina apresentada na patogênese do diabetes mellitus tipo 2 (Longo et al. 2014). 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 (Bernardon et al. 2016).

A melhora nos padrões de controle, tais como: programas individuais de treinamento, monitoramento contínuo de glicose, automonitorização, dispositivos de injeção de insulina para o paciente, a terapia com bomba de insulina e o uso de análogos de insulina humana, têm reforçado a possibilidade de alcançar uma melhora a longo prazo do controle glicêmico para pacientes com DM. Estas melhorias têm reduzido morbidade e mortalidade para pacientes com DM e também podem ter contribuído para a melhora sobre o risco de desenvolvimento de periodontite em pacientes diabéticos (Eeg-Olofsson et al. 2007). Provavelmente, estas melhoras para o controle do diabetes, principalmente para pacientes diabéticos tipo 1, que utilizam do tratamento com insulina, tenham contribuído para uma melhora do controle glicêmico mais significativa deste grupo, ao final deste estudo, já que, para o grupo de diabéticos do tipo 2, os tratamentos para controle glicêmico eram mais diversificados e dependiam também do esforço pessoal de cada paciente para o controle da doença. Segundo, Asche et al.

(2011), para a maioria dos indivíduos com diabetes tipo 2, as modificações no estilo de vida, necessárias para atingir ou manter o controle metabólico, geralmente não são alcançadas.

O volume do GCF varia bastante de acordo com o grau de inflamação. Pacientes com periodontite exibem elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias tais como, interleucina 1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e metabólitos do ácido aracdônico, como a PGE2. A PGE2 é o mais potente mediador da perda óssea alveolar na periodontite e tem sido detectada em maiores níveis no tecido gengival e GCF proporcional a severidade da doença periodontal (Kardesler et al. 2008). Neste estudo foi possível observar uma diminuição bastante expressiva da quantidade de fluido crevicular tanto dos pacientes diabéticos quanto dos pacientes do grupo controle, estando de acordo com os estudos de Toyama et al. (2014) e Bernardon et al. (2016) que observaram redução significativa do GCF em pacientes com diabetes tipo 2 após tratamento periodontal básico, em 6 meses de estudo. Já em relação a expressão de PGE2, este estudo mostrou uma diminuição significativa somente nos grupos de pacientes diabéticos após tratamento periodontal de 6 meses. Porém, houve uma forte correlação entre as variações de hemoglobina glicada e a expressão de PGE2, especialmente nos pacientes com diabetes tipo 1 onde houve uma redução diretamente proporcional da HbA1c e da PGE2. Estudo de Kardesler et al. (2008) mostrou maior quantidade total de PGE2 no GCF de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e pacientes com doença periodontal do que em pacientes sem diabetes e sem doença periodontal. No entanto, segundo este mesmo autor, pacientes com DM tipo 1 e periodontite têm mostrado ter significativamente maior nível de PGE2 e IL-1 β no GCF. Na verdade, o diabetes parece estar associado com um desequilíbrio na produção de citocinas, sendo registrados uma alta ou baixa regulação da produção de citocinas, entretanto, a natureza deste desequilíbrio ainda é incerta (Kardesler et al. 2008).

Dentro dos limites do presente estudo e com base na significância clínica dos resultados, foi possível concluir que o tratamento periodontal foi eficaz no controle da inflamação de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, no entanto, no que diz respeito ao controle glicêmico, o tratamento periodontal básico foi mais eficaz para pacientes diabéticos tipo 1 em comparação com os diabéticos tipo 2. No entanto, os efeitos a longo prazo não são conhecidos, e a estabilidade da condição periodontal dependerá de higiene oral, manutenção periodontal e controle do diabetes. Estudos clínicos prospectivos em maior escala são necessários para esclarecer os efeitos do

tratamento periodontal básico no controle glicêmico e da inflamação em pacientes com diabetes mellitus e doença periodontal.

Referências

American diabetes association. (2004) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **7**, 5-10.

Asche, C., Lafleur, J. & Conner, C. A (2011) Review of Diabetes Treatment Adherence and the Association with Clinical and Economic Outcomes. *Clinical Therapeutics* **33**, 74-109.

Bacones-Martinez, A., Matesanz-Perez, P., Escribano-Bermejo, M., González-Moles, M., Bascones-Ilundain, J. & Meurman, J.H. (2011) Periodontal disease and diabetes – Review of the literature. *Med Oral Patol Cir Bucal* **16** (6), 722-9.

Bernardon, P., Toyama, G., Costa, K.F., Sbardelotto, B.M., Garcia Jr C.A., Zampiva M.M.M., Araújo, M.C., Mânica J.C.M., Nassar C.A. & Nassar P.O. (2016) Effects of Initial Periodontal Treatment in Moderately Compensated and Decompensated Type 2 Diabetic Patients. *BJMMR* **13**(4), 1-13.

Brazilian Society of Diabetes (2011) Guidelines of the Brazilian Society of Diabetes 2011. AC Pharmaceutical, Rio de Janeiro, p 2.

Demmer, R.T., Holtfreter B., Desvarieux, M., Jacobs Jr, D. R., Kerner, W., Nauck, M., Völzke, H. & Kocher, T. (2012) The Influence of Type1 and Type2 Diabetes Disease Progression. *Diabetes Care* **35**, 2036–2042.

Eeg-Olofsson, K., Cederholm, J., Nilsson, P.M., Gudbjornsdottir, S. & Eliasson, B. (2007) Glycemic and risk factor control in type 1 diabetes: results from 13612 patients in a national diabetes register. *Diabetes Care* **30**, 496-502.

Engbretson, S. & Kocher, T. (2013) Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology* **84**, 153–169.

Engbretson, S., Gelato, M., Hyman, L., Michalowicz, B. S. & Schoenfeld, E. (2013) Design features of the Diabetes and Periodontal Therapy Trial (DPTT): A multicenter randomized single-masked clinical trial testing the effect of nonsurgical periodontal therapy on glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels in subjects with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Contemporary Clinical Trials* **36**, 515-526.

Ervasti, T., Knuutila, M., Pohjamo, L. & Haukipuro, K. (2006) Relation between control of diabetes and gingival bleeding. *Journal of Periodontology* **56**, 154-157.

Faria-Almeida, R., Navarro, A. & Bascones, A. (2006) Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Journal Periodontology* **77** (4), 591-598.

Graves, D.T., Liu, R. & Oates, T.W. (2007) Diabetes- enhanced inflammation and apoptosis: impacto in periodontal pathosis. *Periodontol 2000* **45**, 128-37.

- Kardesler, L., Buduneli, N., Biyikoglu, B., Çetinkalp, S. & Kütükçüler, N. (2008) Gingival crevicular fluid PGE₂, IL-1 β , t-PA, PAI-2 levels in type 2 diabetes and relationship with periodontal disease. *Clinical Biochemistry* **41**, 863-868.
- Kakade, S.P., Shetiya, S.H., Kakodkar, P., Shirahatti, R.V. & Agrawal, D. (2014) Periodontal status of type I diabetics compared to non-diabetic participants: a preliminary study. *Ceylon Med J* **59** (1), 19-20.
- Kaur, G., Holtfreter, B., Rathmann, W., Schwahn, C., Wallaschofski, H., Schipf, S., Nauck, M. & Kocher, T. (2009) Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *Journal of Clinical Periodontology* **36**, 765-774.
- Lagos, M.L.P, Sant'Ana, A.C.P., Greggi, S.L.A. & Passanezi, E. (2011) Keratinized gingiva determines a homeostatic behavior of gingival sulcus through transudation of gingival crevice fluid. *International Journal of Dentistry* **15**, doi: 10.1155/2011/953135. Epub.
- Llambe's, F., Silvestre, F-J, Herná'ndez-Mijares, A., Guiha, R. & Caffesse, R. (2005) Effect of non-surgical periodontal treatment with or without doxycycline on the periodontium of type 1 diabetic patients. *J Clin Periodontol* **32**, 915-920.
- Llambe's, F., Silvestre, F.J., Hernandez-Mijares, A., Guiha, R. & Caffesse, R. (2008) The effect of periodontal treatment on metabolic control of type 1 diabetes mellitus. *Clin Oral Investig* **12** (4), 337-43.
- Loe, H. (1993) Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **16**, 329-334.
- Longo, P.L., Artese, H.P.C., Rabelo, M.S., Kawamoto, D., Foz, A.M., Romito, G.A., Dib, S.A. & Mayer, M.P.A. (2014) Serum levels of inflammatory markers in type 2 diabetes patients with chronic periodontitis. *J Appl Oral Sci* **22** (2), 103-108.
- Mealey, B.L. & Oates, T.W. (2006) Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Journal of Periodontology* **77**, 1289-1303.
- Miller, L.S., Manwell, M.A., Newbold, D., Reding, M.E., Rasheed, A., Blodgett, J. & Kornman, K.S. (1992) The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: A report case. *J Periodontol* **63**, 843-848.
- Offenbacher, S. (1996) Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of Periodontology* **1**, 879-925.
- Offenbacher, S., Heasman, P.A. & Collins, J.G. (1993) Modulation of host PGE₂ secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* **64**, 432-44.
- Offenbacher, S., Odle, B.M. & Braswell, L.D. (1989) Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in *Macaca mulatta*. *J Periodontol* **24**, 63-74.
- Pranckeviciene, A., Siudikiene, J., Ostrauskas, R. & Machiulskiene, V. (2014) Severity of periodontal disease in adult patients with diabetes mellitus in relation to the type of diabetes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* **158** (1), 117-123.
- Salvi, G.E., Collins, J.G., Yalda, B., Arnold, R.R., Lang, N.P. & Offenbacher, S. (1997) Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol* **24**, 8-16.

Sgolastra, F., Severino, M., Pietropaoli, D., Gatto, R. & Monaco, A. (2013) Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Journal of Periodontology* **84**, 958–973.

Silness, J. & Loe, H. (1964) Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* **22**, 121-135.

Silva, J.A.F., Ferrucci, D.L., Peroni, L.A., Ishi, E.P, Rossa-Junior, C., Carvalho, H.F. & Stach-Machado, D.R. (2012) Periodontal Disease-Associated Compensatory Expression of Osteoprotegerin Is Lost in Type 1 Diabetes Mellitus and Correlates with Alveolar Bone Destruction by Regulating Osteoclastogenesis. *Cells Tissues Organs* **196**, 137-150.

Sjödin, B., Edblad, E., Sondell, K. & Dahlén, G. (2012) Minor manifestations of periodontal diseases in young adults with type 1 diabetes mellitus. Periodontal and microbiological findings. *Acta Odontologica Scandinavica* **70**, 589-596.

Toyama, G., Felipetti, F.A., Bertoldo, K.P., Viera, C.S., Kottwitz, L.B.M., Nassar, C.A. & Nassar, P.O. (2014) Evaluation of different periodontal treatments modes for patients with type 2 diabetes mellitus. *J Public Health* **22**, 529–534.

Yoon, A.J., Cheng, B., Philipone, E., Turner, R. & Lamster, I.B. (2012) Inflammatory biomarkers in saliva: assessing the strength of association of diabetes mellitus and periodontal status with the oral inflammatory burden. *J Clin Periodontol* **39**, 434-440.

Relevância Clínica

Fundamentação Científica para o Estudo: A periodontite é frequentemente associada com diabetes mellitus (DM) e pode ser considerada uma das complicações crônicas da doença. Crescentes evidências apontam que a doença periodontal (DP) tem um efeito adverso sobre o controle glicêmico e uma participação ativa na fisiopatologia das complicações relacionadas ao DM, tanto no diabetes mellitus tipo 1(DM1) quanto no diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Principais Resultados: O tratamento periodontal básico mostrou-se mais eficaz para o controle glicêmico dos pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1.

Implicações Práticas: O tratamento periodontal básico é um método eficaz para o tratamento da doença periodontal, controlando a inflamação e contribuindo para melhora do controle glicêmico de pacientes diabéticos.

Lista de Quadros e Tabelas

QUADRO 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com os tratamentos propostos.

| | | | |
|--|--|---|---------------------------|
| Grupo Controle: pacientes sistemicamente saudáveis (n=11) | Instrução e motivação de higiene oral. | Controle mecânico (Técnica de Bass modificada + fio dental). | Terapia de manutenção. |
| Grupo teste 1: Diabetes Mellitus tipo 1 (n=14) | Raspagem supragengival e subgengival. | | |
| Grupo teste 2: Diabetes Mellitus tipo 2 (n=27) | Alisamento radicular e polimento coronário. | | |

TABELA 1 - Valores do Índice de Placa em todos os grupos nos períodos de 0, 3 e meses. Os valores representam média \pm desvio padrão. Os resultados são expressos em porcentagem.

| | Grupo controle | Grupo teste 1 | Grupo teste 2 |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1º exame (0) | 56,63 \pm 2,98 ^A | 36,00 \pm 3,10 ^A | 39,71 \pm 3,01 ^A |
| 2º exame (3 meses) | 21,51 \pm 2,95 ^B | 9,00 \pm 1,37 ^B | 23,02 \pm 3,15 ^B |
| 3º exame (6 meses) | 31,52 \pm 3,49 ^C | 4,87 \pm 0,55 ^C | 12,26 \pm 1,59 ^C |
| Δ (0 - 6meses) | 25,11 \pm 3,00 ^{&} | 31,13 \pm 0,60 [*] | 27,51 \pm 2,02 [#] |

Letras diferentes, (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo. Símbolos diferentes, (p<0,05) dados estatisticamente diferentes entre os grupos.

TABELA 2 - Valores do Índice Sangramento à sondagem em todos os grupos nos períodos de 0, 3 e 6 meses. Os valores representam média \pm desvio padrão. Os resultados são expressos em porcentagem

| | Grupo controle | Grupo teste 1 | Grupo teste 2 |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1º exame (0) | 63,05 \pm 2,78 ^A | 37,77 \pm 3,38 ^A | 51,36 \pm 3,22 ^A |
| 2º exame (3 meses) | 12,00 \pm 0,48 ^B | 17,28 \pm 1,87 ^B | 21,27 \pm 2,38 ^B |
| 3º exame (6 meses) | 8,23 \pm 0,35 ^C | 5,67 \pm 0,75 ^C | 12,73 \pm 1,20 ^C |
| Δ (0 - 6meses) | 54,82 \pm 0,51 ^{&} | 32,10 \pm 0,51 [*] | 38,63 \pm 2,00 [#] |

Letras diferentes, (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo. Símbolos diferentes, (p<0,05) dados estatisticamente diferentes entre os grupos.

TABELA 3 - Valores da Profundidade de Sondagem em todos 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 milímetros.

| | Grupo controle | Grupo teste 1 | Grupo teste 2 |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1º exame (0) | 2,12 ± 0,06 ^A | 1,83 ± 0,05 ^A | 2,33 ± 0,06 ^A |
| 2º exame (3 meses) | 1,74 ± 0,04 ^B | 1,68 ± 0,04 ^B | 2,00 ± 0,05 ^B |
| 3º exame (6 meses) | 1,76 ± 0,04 ^B | 1,36 ± 0,02 ^C | 1,83 ± 0,06 ^C |
| Δ (0 - 6meses) | 0,48 ± 0,04 | 0,47 ± 0,02 | 0,50 ± 0,03 |

Letras diferentes, (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo
 Símbolos diferentes, (p<0,05) dados estatisticamente diferentes entre os grupos.

TABELA 4 - Valores do Nível de Inserção Clínica em todos 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 milímetros.

| | Grupo controle | Grupo teste 1 | Grupo teste 2 |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1º exame (0) | 2,49 ± 0,06 ^A | 2,62 ± 0,09 ^A | 3,10 ± 0,12 ^A |
| 2º exame (3 meses) | 1,96 ± 0,08 ^B | 2,05 ± 0,09 ^B | 2,68 ± 0,11 ^B |
| 3º exame (6 meses) | 1,82 ± 0,04 ^C | 1,56 ± 0,04 ^C | 2,44 ± 0,12 ^C |
| Δ (0 - 6meses) | 0,67 ± 0,04 [#] | 1,06 ± 0,04 [*] | 0,66 ± 0,08 [#] |

Letras diferentes, (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo. Símbolos diferentes, (p<0,05) dados estatisticamente diferentes entre os grupos.

TABELA 5 - Valores de hemoglobina glicada em todos 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.

| | Grupo controle | Grupo teste 1 | Grupo teste 2 |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1º exame (0) | 5,13 ± 0,75 | 9,01 ± 1,10 ^A | 8,23 ± 1,84 |
| 2º exame (3 meses) | 5,31 ± 0,74 | 9,01 ± 2,08 ^A | 8,41 ± 2,04 |
| 3º exame (6 meses) | 5,22 ± 0,81 | 8,04 ± 1,30 ^B | 8,21 ± 2,61 |
| Δ (0 - 6meses) | - 0,09 ± 0,08 ^{&} | 0,07 ± 0,03 [*] | 0,02 ± 0,02 [#] |

Letras diferentes, (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo. Símbolos diferentes, (p<0,05) dados estatisticamente diferentes entre os grupos.

TABELA 6 - Valores da Área do GFC. Os valores representam média ± desvio padrão. Os resultados são expressos em pixels ao quadrado.

| | Grupo controle | Grupo teste 1 | Grupo teste 2 |
|---------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 1º exame (0) | 1242,95 ± 34,42 ^A | 1151,66 ± 65,09 ^A | 4773,91 ± 245,32 ^A |
| 2º exame (3 meses) | 937,66 ± 16,24 ^B | 949,80 ± 57,88 ^B | 2675,30 ± 272,61 ^B |
| 3º exame (6 meses) | 730,33 ± 29,71 ^C | 833,16 ± 44,65 ^C | 1603,91 ± 65,41 ^C |
| Δ (0-180 dias) | 512,62 ± 29,70 ^{&} | 318,50 ± 44,60 [*] | 3170,00 ± 65,40 [#] |

Letras diferentes, (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo. Símbolos diferentes, (p<0,05) dados estatisticamente diferentes entre os grupos.

TABELA 7 - Valores da concentração de PGE-2 em todos os grupos no período de 0, 3 e 6 meses. Os valores representam média \pm desvio padrão. Os resultados são expressos em médias dos valores em pg/mL.

| | Grupo controle | Grupo teste 1 | Grupo teste 2 |
|---|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1° exame (0) | 7,2 \pm 1,3 ^A | 7,06 \pm 1,8 ^{AB} | 7,5 \pm 1,5 ^A |
| 2° exame (3 meses) | 6,6 \pm 1,0 ^A | 7,3 \pm 0,9 ^B | 7,4 \pm 2,7 ^{AB} |
| 3° exame (6 meses) | 6,3 \pm 1,3 ^A | 5,8 \pm 2,1 ^A | 6,7 \pm 1,1 ^B |
| Δ (0-180 dias) | 0,9 \pm 0,2 | 1,26 \pm 0,2* | 0,8 \pm 0,1 [#] |

Letras diferentes, (p<0,05) dados diferentes estatisticamente dentro de um mesmo grupo. Símbolos diferentes, (p<0,05) dados estatisticamente diferentes entre os grupos.

Normas de publicação da Revista Journal of Clinical Periodontology

1. GENERAL

Journal of Clinical Periodontology publishes original contributions of high scientific merit in the fields of periodontology and implant dentistry. Its scope encompasses the physiology and pathology of the periodontium, the tissue integration of dental implants, the biology and the modulation of periodontal and alveolar bone healing and regeneration, diagnosis, epidemiology, prevention and therapy of periodontal disease, the clinical aspects of tooth replacement with dental implants, and the comprehensive rehabilitation of the periodontal patient. Review articles by experts on new developments in basic and applied periodontal science and associated dental disciplines, advances in periodontal or implant techniques and procedures, and case reports which illustrate important new information are also welcome.

Please read the instructions below carefully for details on the submission of manuscripts, the journal's requirements and standards as well as information concerning the procedure after a manuscript has been accepted for publication in Journal of Clinical Periodontology. Authors are encouraged to visit Wiley-Blackwell's Author Services for further information on the preparation and submission of articles and figures.

2. ETHICAL GUIDELINES

Journal of Clinical Periodontology adheres to the below ethical guidelines for publication and research.

2.1. Authorship and Acknowledgements

Authors submitting a paper do so on the understanding that the manuscript have been read and approved by all authors and that all authors agree to the submission of the manuscript to the Journal.

Journal of Clinical Periodontology adheres to the definition of authorship set up by The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). According to the ICMJE authorship criteria should be based on 1) substantial contributions to conception and design of, or acquisition of data or analysis and interpretation of data, 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2 and 3.

It is a requirement that all authors have been accredited as appropriate upon submission of the manuscript. Contributors who do not qualify as authors should be mentioned under Acknowledgements. Please note that it is a requirement to include email addresses for all co-authors at submission. If any of the email-addresses supplied are incorrect the corresponding author will be contacted by the journal administrator.

Acknowledgements: Under acknowledgements please specify contributors to the article other than the authors accredited.

2.2. Ethical Approvals

Experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (version VI, 2002 www.wma.net/e/policy/b3.htm) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been

independently reviewed and approved by an ethical board should also be included.

When experimental animals are used the methods section must clearly indicate that adequate measures were taken to minimize pain or discomfort. Experiments should be carried out in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental procedures or with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and in accordance with local laws and regulations.

All studies using human or animal subjects should include an explicit statement in the Material and Methods section identifying the review and ethics committee approval for each study, if applicable. Editors reserve the right to reject papers if there is doubt as to whether appropriate procedures have been used.

2.3 Clinical Trials

Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consortstatement.org. A CONSORT checklist should also be included in the submission material.

Journal of Clinical Periodontology encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: www.clinicaltrials.gov, <http://clinicaltrials-dev.ifpma.org/>, <http://isrctn.org/>. The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.

2.4 DNA Sequences and Crystallographic Structure Determinations

Papers reporting protein or DNA sequences and crystallographic structure determinations will not be accepted without a Genbank or Brookhaven accession number, respectively. Other supporting data sets must be made available on the publication date from the authors directly.

2.5 Conflict of Interest and Sources of Funding

Authors are required to disclose all sources of institutional, private and corporate financial support for their study. Suppliers of materials (for free or at a discount from current rates) should be named in the source of funding and their location (town, state/county, country) included. Other suppliers will be identified in the text. If no funding has been available other than that of the author's institution, this should be specified upon submission. Authors are also required to disclose any potential conflict of interest. These include financial interests (for example patent, ownership, stock ownership, consultancies, speaker's fee,) or provision of study materials by their manufacturer for free or at a discount from current rates. Author's conflict of interest (or information specifying the absence of conflicts of interest) and the sources of funding for the research will be published under a separate heading entitled "Conflict of Interest and Sources of Funding Statement". See Editor-in-Chief Maurizio Tonetti's Editorial on Conflict of Interest and Sources of Funding and www.icmje.org/#conflicts for generally accepted definitions.

2.6 Appeal of Decision

Under exception circumstances, authors may appeal the editorial decision. Authors who wish to appeal the decision on their submitted paper may do so by e-mailing the editorial office at cpeedoffice@wiley.com with a detailed explanation for why they find reasons to appeal the decision.

2.7 Permissions

If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publishers.

2.8 Copyright Assignment

Authors submitting a paper do so on the understanding that the work and its essential substance have not been published before and is not being considered for publication elsewhere. The submission of the manuscript by the authors means that the authors automatically agree to assign exclusive copyright to Blackwell Publishing if and when the manuscript is accepted for publication. The work shall not be published elsewhere in any language without the written consent of the publisher. The articles published in this journal are protected by copyright, which covers translation rights and the exclusive right to reproduce and distribute all of the articles printed in the journal. No material published in the journal may be stored on microfilm or videocassettes or in electronic database and the like or reproduced photographically without the prior written permission of the publisher.

Correspondence to the journal is accepted on the understanding that the contributing author licences the publisher to publish the letter as part of the journal or separately from it, in the exercise of any subsidiary rights relating to the journal and its contents.

Upon acceptance of a paper, authors are required to assign the exclusive licence to publish their paper to Blackwell Publishing. Assignment of the exclusive licence is a condition of publication and papers will not be passed to the publisher for production unless licence has been assigned. (Papers subject to government or Crown copyright are exempt from this requirement; however, the form still has to be signed). A completed Copyright Transfer Agreement (CTA) must be sent to the Editorial Office before any manuscript can be published. Authors must send the completed CTA upon receiving notice of manuscript acceptance, i.e., do not send the CTA at submission.

3. MANUSCRIPT SUBMISSION PROCEDURE Manuscripts should be submitted electronically via the online submission site <http://mc.manuscriptcentral.com/jcpe>. The use of an online submission and peer review site enables immediate distribution of manuscripts and consequentially speeds up the review process. It also allows authors to track the status of their own manuscripts. Complete instructions for submitting a paper is available online and below. Further assistance can be obtained from the Journal Admin, Rosie Ledger, at cpeedoffice@wiley.com.

3.1. Getting Started

Launch your web browser (supported browsers include Internet Explorer 5.5 or higher, Safari 1.2.4, or Firefox 1.0.4 or higher) and go to the journal's online Submission Site: <http://mc.manuscriptcentral.com/jcpe>

- Log-in or, if you are a new user, click on 'register here'.
- If you are registering as a new user.
 - After clicking on 'register here', enter your name and e-mail information and click 'Next'. Your email information is very important.
 - Enter your institution and address information as appropriate, and then click 'Next.'
 - Enter a user ID and password of your choice (we recommend using your e-mail address as your user ID), and then select your areas of expertise. Click 'Finish'.

- If you are registered, but have forgotten your log in details, enter your e-mail address under 'Password Help'. The system will automatically send you your user ID and a new temporary password.
- Log-in and select 'Corresponding Author Center'.

3.2. Submitting Your Manuscript

- After you have logged into your 'Corresponding Author Center', submit your manuscript by clicking the submission link under 'Author Resources'.
- Enter data and answer questions as appropriate. You may copy and paste directly from your manuscript and you may upload your pre-prepared covering letter.
- Click the 'Next' button on each screen to save your work and advance to the next screen.
- You are required to upload your files.
 - Click on the 'Browse' button and locate the file on your computer.
 - Upload your manuscript main document complete with title page, statement concerning source(s) of funding and conflict(s) of interest, abstract, clinical relevance section, references, tables and figure legends as "main document". Upload figures as 'figures'. For clinical trials a Consort Checklist will be required, and it should be uploaded as "supplementary file for review". If any unpublished papers are referenced in the reference list, a digital version of the referenced paper should also be uploaded as "supplementary file for review".
 - Select the designation of each file in the drop down next to the Browse button.
 - When you have selected all files you wish to upload, click the 'Upload Files' button.
- Review your submission (in HTML and PDF format). Notice that all documents uploaded as supplementary files for review will not be viewable in the HTML and PDF format. Click the 'Submit' button when you are finished reviewing.

3.3. Manuscript Files Accepted

Manuscripts should be uploaded as Word (.doc) or Rich Text Format (.rft) files (not writeprotected) plus separate figure files. GIF, JPEG, PICT or Bitmap files are acceptable for submission, but only high-resolution TIF or EPS files are suitable for printing. The files will be automatically converted to HTML and PDF on upload and will be used for the review process. The text file must contain the entire manuscript including title page, abstract, clinical reference, main text, references, acknowledgement, statement of source of funding and any potential conflict of interest, tables, and figure legends, but no embedded figures. In the text, please reference any figures as for instance 'Figure 1', 'Figure 2' etc to match the tag name you choose for the individual figure files uploaded. Manuscripts should be formatted as described in the Author Guidelines below. Please note that any manuscripts uploaded as Word 2007 (.docx) will be automatically rejected. Please save any .docx file as .doc before uploading.

3.4. Blinded Review

All manuscripts submitted to Journal of Clinical Periodontology will be reviewed by two or more experts in the field. Papers that do not conform to the general aims and scope of the journal will, however, be returned immediately without review. Journal of Clinical Periodontology uses single blinded review. The names of the reviewers will thus not be disclosed to the author submitting a paper.

3.5. Suggest a Reviewer

Journal of Clinical Periodontology attempts to keep the review process as short as possible to enable rapid publication of new scientific data. In order to facilitate this process, please suggest the name and current email address of one potential international reviewer whom you consider capable of reviewing your manuscript. In addition to your choice the editor will choose one or two reviewers as well.

3.6. Suspension of Submission Mid-way in the Submission Process

You may suspend a submission at any phase before clicking the 'Submit' button and save it to submit later. The manuscript can then be located under 'Unsubmitted Manuscripts' and you can click on 'Continue Submission' to continue your submission when you choose to.

3.7. E-mail Confirmation of Submission

After submission you will receive an e-mail to confirm receipt of your manuscript. If you do not receive the confirmation e-mail after 24 hours, please check your e-mail address carefully in the system. If the e-mail address is correct please contact your IT department. The error may be caused by some sort of spam filtering on your e-mail server. Also, the e-mails should be received if the IT department adds our e-mail server (uranus.scholarone.com) to their whitelist.

3.8. Manuscript Status

You can access ScholarOne Manuscripts (formerly known as Manuscript Central) any time to check your 'Author Centre' for the status of your manuscript. The Journal will inform you by email once a decision has been made.

3.9. Submission of Revised Manuscripts

To submit a revised manuscript, locate your manuscript under 'Manuscripts with Decisions' and click on 'Submit a Revision'. Please remember to delete any old files uploaded when you upload your revised manuscript.

3.10 Resubmissions

If your manuscript was given the decision of reject and resubmit, you might choose to submit an amended version of your manuscript. This should be submitted as a new submission following the guidelines above under 3.2. In addition you should upload comments to the previous review as "supplementary files for review".

4. MANUSCRIPT TYPES ACCEPTED

Journal of Clinical Periodontology publishes original research articles, reviews, clinical innovation reports and case reports. The latter will be published only if they provide new fundamental knowledge and if they use language understandable to the clinician. It is expected that any manuscript submitted represents unpublished original research.

Original Research Articles must describe significant and original experimental observations and provide sufficient detail so that the observations can be critically evaluated and, if necessary, repeated. Original articles will be published under the heading of clinical periodontology, implant dentistry or pre-clinical sciences and must conform to the highest international standards in the field.

Clinical Innovation Reports are suited to describe significant improvements in clinical practice such as the report of a novel surgical technique, a breakthrough in technology or practical approaches to recognized clinical challenges. They should conform to the highest scientific and clinical practice standards.

Case Reports illustrating unusual and clinically relevant observations are acceptable but their merit needs to provide high priority for publication in the Journal. On rare occasions, completed cases displaying non-obvious solutions to significant clinical challenges will be considered.

Reviews are selected for their broad general interest; all are refereed by experts in the field who are asked to comment on issues such as timeliness, general interest and balanced treatment of controversies, as well as on scientific accuracy. Reviews should take a broad view of the field rather than merely summarizing the authors' own previous work, so extensive citation of the authors' own publications is discouraged. The use of state-of-the-art evidence-based systematic approaches is expected. Reviews are frequently commissioned by the editors and, as such, authors are encouraged to submit a proposal to the Journal. Review proposals should include a full-page summary of the proposed contents with key references.

5. MANUSCRIPT FORMAT AND STRUCTURE

5.1. Format

Language: The language of publication is English. Authors for whom English is a second language may choose to have their manuscript professionally edited before submission to improve the English. It is preferred that manuscript is professionally edited.

Abbreviations, Symbols and Nomenclature: Journal of Clinical Periodontology adheres to the conventions outlined in Units, Symbols and Abbreviations: A Guide for Medical and Scientific Editors and Authors. Abbreviations should be kept to a minimum, particularly those that are not standard. Non-standard abbreviations must be used three or more times and written out completely in the text when first used.

5.2. Structure

All articles submitted to Journal of Clinical Periodontology should include Title Page, Abstract, and References. In addition, Journal of Clinical Periodontology requires that all articles include a section on Clinical Relevance and disclose Source of Funding and Conflict of Interests. Figures, Figure Legends and Tables should be included where appropriate. All manuscripts should emphasize clarity and brevity. Authors should pay special attention to the presentation of their findings so that they may be communicated clearly. Technical jargon should be avoided as much as possible and be clearly explained where its use is unavoidable.

Title Page: The title must be concise and contain no more than 100 characters including spaces. The title page should include a running title of no more than 40 characters; 5-10 key words, complete names of institutions for each author, and the name, address, telephone number, fax number and e-mail address for the corresponding author.

Conflict of Interest and Source of Funding: Authors are required to disclose all sources of institutional, private and corporate financial support for their study. Suppliers of materials (for free or at a discount from current rates) should be named in the source of funding and their location (town, state/county, country) included. Other suppliers will be identified in the text. If no funding has been available other than that of the author's institution, this should be specified upon submission. Authors are also required to disclose any potential conflict of interest. These include financial interests (for example patent, ownership, stock ownership, consultancies, speaker's fee,) or provision of study materials by their

manufacturer for free or at a discount from current rates. Author's conflict of interest (or information specifying the absence of conflicts of interest) and the sources of funding for the research will be published under a separate heading entitled "Conflict of Interest and Source of Funding Statement". See Editor-in-Chief Maurizio Tonetti's Editorial on Conflict of Interest and Source of Funding and www.icmje.org/#conflicts for generally accepted definitions.

Abstract: is limited to 200 words in length and should not contain abbreviations or references. The abstract should be organized according to the content of the paper. For Original Research Articles the abstract should be organized with aim, materials and methods, results and conclusions. For clinical trials, it is encouraged that the abstract finish with the clinical trial registration number on a free public database such as clinicaltrials.gov.

Clinical Relevance: This section is aimed at giving clinicians a reading light to put the present research in perspective. It should be no more than 100 words and should not be a repetition of the abstract. It should provide a clear and concise explanation of the rationale for the study, of what was known before and of how the present results advance knowledge of this field. If appropriate, it may also contain suggestions for clinical practice. It should be structured with the following headings: scientific rationale for study, principal findings, and practical implications. Authors should pay particular attention to this text as it will be published in a highlighted box within their manuscript; ideally, reading this section should leave clinicians wishing to learn more about the topic and encourage them to read the full article.

Acknowledgements: Under acknowledgements please specify contributors to the article other than the authors accredited.

5.3. Original Research Articles

These must describe significant and original experimental observations and provide sufficient detail so that the observations can be critically evaluated and, if necessary, repeated. Original articles will be published under the heading of clinical periodontology, implant dentistry or preclinical sciences and must conform to the highest international standards in the field.

Main Text of Original Research Articles should be organized with Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion. The background and hypotheses underlying the study, as well as its main conclusions, should be clearly explained. Please see Sample Manuscript.

Introduction: should be focused, outlining the historical or logical origins of the study and not summarize the results; exhaustive literature reviews are not appropriate. It should close with the explicit statement of the specific aims of the investigation. **Material and Methods:** must contain sufficient detail such that, in combination with the references cited, all clinical trials and experiments reported can be fully reproduced. As a condition of publication, authors are required to make materials and methods used freely available to academic researchers for their own use. This includes antibodies and the constructs used to make transgenic animals, although not the animals themselves.

(a) Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consortstatement.org. A CONSORT checklist should also be included in the submission material. If your study is a randomized clinical trial, you will need to fill in all sections of the CONSORT Checklist. If your study is not a randomized trial, not all sections of the checklist might apply to your manuscript, in which case you simply fill in N/A.

(b) Statistical Analysis: As papers frequently provide insufficient detail as to the performed statistical analyses, please describe with adequate detail. For clinical trials intention to treat analyses are encouraged (the reasons for choosing other types of analysis should be highlighted in the submission letter and clarified in the manuscript).

(c) DNA Sequences and Crystallographic Structure Determinations: Papers reporting protein or DNA sequences and crystallographic structure determinations will not be accepted without a Genbank or Brookhaven accession number, respectively. Other supporting data sets must be made available on the publication date from the authors directly.

(d) Experimental Subjects: Experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (version VI, 2002 www.wma.net/e/policy/b3.htm) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included.

When experimental animals are used the methods section must clearly indicate that adequate measures were taken to minimize pain or discomfort. Experiments should be carried out in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental procedures or with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and in accordance with local laws and regulations.

All studies using human or animal subjects should include an explicit statement in the Material and Methods section identifying the review and ethics committee approval for each study, if applicable. Editors reserve the right to reject papers if there is doubt as to whether appropriate procedures have been used.

Results: should present the observations with minimal reference to earlier literature or to possible interpretations.

Discussion: may usefully start with a brief summary of the major findings, but repetition of parts of the abstract or of the results section should be avoided. The discussion section should end with a brief conclusion and a comment on the potential clinical relevance of the findings. Statements and interpretation of the data should be appropriately supported by original references.

5.4. Clinical Innovation Reports

These are suited to describe significant improvements in clinical practice such as the report of a novel surgical technique, a breakthrough in technology or practical approaches to recognized clinical challenges. They should conform to the highest scientific and clinical practice standards.

Main Text of Clinical Innovation Reports should be organized with Introduction, Clinical Innovation Report, Discussion and Conclusion.

5.5. Case Reports

Case reports illustrating unusual and clinically relevant observations are acceptable but their merit needs to provide high priority for publication in the Journal. On rare occasions, completed cases displaying non-obvious solutions to significant clinical challenges will be considered.

Main Text of Case Reports should be organized with Introduction, Case report, Discussion and Conclusion.

5.6. Reviews

Reviews are selected for their broad general interest; all are refereed by experts in the field who are asked to comment on issues such as timeliness, general interest and balanced treatment of controversies, as well as on scientific accuracy. Reviews should take a broad view of the field rather than merely summarizing the authors' own previous work, so extensive citation of the authors' own publications is discouraged. The use of state-of-the-art evidence-based systematic approaches is expected. Reviews are frequently commissioned by the editors and, as such, authors are encouraged to submit a proposal to the Journal. Review proposals should include a full-page summary of the proposed contents with key references.

Main Text of Reviews should be organized with Introduction, Review of Current Literature, Discussion and Conclusion.

5.7. References

It is the policy of the Journal to encourage reference to the original papers rather than to literature reviews. Authors should therefore keep citations of reviews to the absolute minimum.

We recommend the use of a tool such as EndNote or Reference Manager for reference management and formatting. EndNote reference styles can be searched for here: www.endnote.com/support/enstyles.asp Reference Manager reference styles can be searched for here: www.refman.com/support/rmstyles.asp

Please note that all unpublished papers (submitted or in press) included in the reference list should be provided in a digital version at submission. The unpublished paper should be uploaded as a supplementary file for review.

References in the text should quote the last name(s) of the author(s) and the year of publication (Brown & Smith 1966). Three or more authors should always be referred to as, for example, Brown et al. 1966.

A list of references should be given at the end of the paper and should follow the recommendations in Units, Symbols and Abbreviations: A Guide for Biological and Medical Editors and Authors, (1975), p. 36. London: The Royal Society of Medicine.

a) The arrangement of the references should be alphabetical by first author's surname. b) The order of the items in each reference should be: (i) for journal references: name(s) of author(s), year, title of paper, title of journal, volume number, first and last page numbers.(ii) for book references: name(s) of author(s), year, chapter title, title of book in italics, edition, volume, page number(s), town of publication, publisher.

c) Authors' names should be arranged thus: Smith, A. B., Jones, D. E. & Robinson, F. C. Note the use of the ampersand and omission of comma before it. Authors' names when repeated in the next reference are always spelled out in full. d) The year of publication should be surrounded by parentheses: (1967).

e) The title of the paper should be included without quotation marks. f) The journal title should be written in full, italicised (single underlining in typescript), and followed by volume number in bold type (double underlining on typescript) and page numbers.

5.8. Tables, Figures and Figure Legends

Tables: should be double-spaced with no vertical rulings, with a single bold ruling beneath the column titles. Units of measurements must be included in the column title.

Figures: All figures should be planned to fit within either 1 column width (8.0 cm), 1.5 column widths (13.0 cm) or 2 column widths (17.0 cm), and must be suitable for photocopy reproduction from the printed version of the manuscript. Lettering on figures should be in a clear, sans serif typeface (e.g. Helvetica); if possible, the same typeface should be used for all figures in a paper. After reduction for publication, upper-case text and numbers should be at least 1.5-2.0 mm high (10 point Helvetica). After reduction symbols should be at least 2.0-3.0 mm high (10 point). All half-tone photographs should be submitted at final reproduction size. In general, multi-part figures should be arranged as they would appear in the final version. Each copy should be marked with the figure number and the corresponding author's name. Reduction to the scale that will be used on the page is not necessary, but any special requirements (such as the separation distance of stereo pairs) should be clearly specified.

Unnecessary figures and parts (panels) of figures should be avoided: data presented in small tables or histograms, for instance, can generally be stated briefly in the text instead. Figures should not contain more than one panel unless the parts are logically connected; each panel of a multipart figure should be sized so that the whole figure can be reduced by the same amount and reproduced on the printed page at the smallest size at which essential details are visible.

Figures should be on a white background, and should avoid excessive boxing, unnecessary colour, shading and/or decorative effects (e.g. 3-dimensional skyscraper histograms) and highly pixelated computer drawings. The vertical axis of histograms should not be truncated to exaggerate small differences. The line spacing should be wide enough to remain clear on reduction to the minimum acceptable printed size.

Figures divided into parts should be labelled with a lower-case, boldface, roman letter, a, b, and so on, in the same typesize as used elsewhere in the figure. Lettering in figures should be in lowercase type, with the first letter capitalized. Units should have a single space between the number and the unit, and follow SI nomenclature or the nomenclature common to a particular field. Thousands should be separated by thin spaces (1 000). Unusual units or abbreviations should be spelled out in full or defined in the legend. Scale bars should be used rather than magnification factors, with the length of the bar defined in the legend rather than on the bar itself. In general, visual cues (on the figures themselves) are preferred to verbal explanations in the legend (e.g. broken line, open red triangles etc.)

Preparation of Electronic Figures for Publication: Although low quality images are adequate for review purposes, print publication requires high quality images to prevent the final product being blurred or fuzzy. Submit EPS (lineart) or TIFF (halftone/photographs) files only. MS PowerPoint and Word Graphics are unsuitable for printed pictures. Do not use pixel-oriented programmes. Scans (TIFF only) should have a resolution of 300 dpi (halftone) or 600 to 1200 dpi (line drawings) in relation to the reproduction size (see below). EPS files should be saved with fonts embedded (and with a TIFF preview if possible).

For scanned images, the scanning resolution (at final image size) should be as follows to ensure good reproduction: lineart: >600 dpi; half-tones (including gel

photographs): >300 dpi; figures containing both halftone and line images: >600 dpi.

5.9. Supporting Information

Supporting Information, such as data sets or additional figures or tables that will not be published in the print edition of the Journal but which will be viewable in the online edition can be submitted. The Editor-in-Chief should be contacted at the time of submission of your paper. Please see www.blackwellpublishing.com/bauthor/suppmat.asp for further information on the submission of Supporting Information.

6. AFTER ACCEPTANCE

Upon acceptance of a paper for publication, the manuscript will be forwarded to the Production Editor who is responsible for the production of the journal.

6.1 Proof Corrections

The corresponding author will receive an email alert containing a link to a web site. A working email address must therefore be provided for the corresponding author. The proof can be downloaded as a PDF (portable document format) file from this site.

Acrobat Reader will be required in order to read this file. This software can be downloaded (free of charge) from the following Web site: www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html. This will enable the file to be opened, read on screen, and printed out in order for any corrections to be added. Further instructions will be sent with the proof. Hard copy proofs will be posted if no email address is available; in your absence, please arrange for a colleague to access your e-mail to retrieve the proofs. Proofs must be returned to the Production Editor within three days of receipt.

As changes to proofs are costly, we ask that you only correct typesetting errors. Excessive changes made by the author in the proofs, excluding typesetting errors, will be charged separately. Other than in exceptional circumstances, all illustrations are retained by the publisher. Please note that the author is responsible for all statements made in his work, including changes made by the copy editor.

6.2 Early View Publication Prior to Print

Journal of Clinical Periodontology is covered by Wiley-Blackwell Publishing's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue. Articles are therefore available as soon as they are ready, rather than having to wait for the next scheduled print issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles means that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

6.3 Online Production Tracking

Online production tracking is available for your article through Blackwell's Author Services. Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive

automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a unique link that enables them to register and have their article automatically added to the system. Please ensure that a complete e-mail address is provided when submitting the manuscript. Visit www.blackwellpublishing.com/bauthor for more details on online production tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission and more.

6.4 Author Material Archive Policy

Please note that unless specifically requested, Blackwell Publishing will dispose of all electronic material submitted one month after publication. If you require the return of any material submitted, please inform the editorial office or production editor as soon as possible.

6.5 Offprints

A PDF offprint of the online published article will be provided free of charge to the corresponding author, and may be distributed subject to the Publisher's terms and conditions. Additional paper offprints may be ordered online. Please click on the following link, fill in the necessary details and ensure that you type information in all of the required fields: Offprint.Cosprinters. If you have queries about offprints please email offprint@cosprinters.com

6.6 Author Services

For more substantial information on the services provided for authors, please see WileyBlackwell's Author Services.

6.7 Note to NIH Grantees

Pursuant to NIH mandate, Wiley-Blackwell will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, see www.wiley.com/go/nihmandate