



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

# O impacto da Diabetes *Mellitus* tipo 1 nas doenças periodontais

Márcia Sofia Fernandes da Silva

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 31 de maio de 2022





**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Márcia Sofia Fernandes da Silva

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

# O impacto da Diabetes *Mellitus* tipo 1 nas doenças periodontais

Trabalho realizado sob a Orientação de Maria Cristina de Paiva Manso Trigo Cabral



## Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.



## Agradecimentos

Aos meus pais, que sempre me apoiaram ao longo destes anos e sem os quais não teria conseguido alcançar esta meta. Agradeço-lhes por tudo o que fizeram por mim, por todo o amor, dedicação e por me mostrarem que nunca devemos desistir dos nossos sonhos pois com trabalho e esforço conseguimos alcançá-los.

À minha irmã, pelo apoio, amizade, ajuda, conhecimento e conselhos que sempre me transmitiu ao longo destes 5 anos. Agradeço-lhe ainda por todo o incentivo que me deu, principalmente em fases mais complicadas e exigentes.

À professora Cristina Cabral por todo o apoio, disponibilidade, empenho, simpatia e compreensão que teve para comigo durante a realização desta dissertação.

À minha binómia Diana, pela amizade, companheirismo, ajuda, sinceridade e acima de tudo, queria agradecer-lhe por sempre estar lá para mim nos melhores e piores momentos e por termos partilhado esta caminhada de 5 anos, pois juntas crescemos, não só como pessoas, mas também profissionalmente.

A todo o meu grupo de amigos da universidade por toda a amizade, companheirismo, alegrias e bons momentos partilhados. Não seria o mesmo sem vocês.

A todos os professores que fizeram parte deste meu percurso por todo o conhecimento e amizade que partilharam e por me ajudarem a crescer ao longo destes 5 anos.

A todos, o meu sincero obrigado, por permitirem que isto fosse possível.







EVENTOS  
CIENTÍFICOS  
IUCS

JORNADAS  
CIENTÍFICAS  
AEIUCS

XXX  
JORNADAS CIENTÍFICAS  
DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS

# DIPLOMA

O Presidente das XXX Jornadas Científicas de Ciências Dentárias certifica que:

**Silva M1, Silva D1, Cabral C**

apresentaram um trabalho científico sob a forma de E-poster intitulado, “Diabetes Mellitus

**Tipo 1 como fator de risco de doenças periodontais**” no âmbito das XXX Jornadas subordinadas ao tema “Workflow digital nas distintas frentes de ação da Medicina Dentária”, que decorreram no dia 08 de abril de 2022, no Centro de Congressos da Alfândega do Porto.

PROF. DOUTOR JOAQUIM MOREIRA  
PRESIDENTE DAS XXX JORNADAS CIENTÍFICAS DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS





## Resumo

**Introdução:** A Diabetes *Mellitus* tipo 1 é uma doença crónica que se caracteriza pela ausência ou reduzida produção de insulina pelo pâncreas. A hiperglicemia, que surge como consequência da falta de insulina a longo prazo, contribui para as complicações que se verificam nos pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 1, sendo as doenças periodontais uma dessas complicações. As doenças periodontais, tais como a gengivite e a periodontite, são infeções localizadas que ocorrem no periodonto, que resultam principalmente do biofilme existente na cavidade oral e que conduzem à destruição dos tecidos de suporte dos dentes.

**Objetivo:** O objetivo principal consiste em avaliar se a Diabetes *Mellitus* tipo 1 pode ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento de doenças periodontais.

**Materiais e métodos:** As pesquisas bibliográficas foram realizadas no Pubmed, usando uma restrição temporal de 10 anos e incidindo em estudos em inglês e realizados em humanos. Desta pesquisa selecionaram-se 15 estudos de acordo com os critérios estabelecidos.

**Resultados:** Verificou-se que a presença de gengivite e periodontite foi superior em pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 1 quando comparados com pacientes sistemicamente saudáveis. As doenças periodontais também foram mais incidentes em pacientes com maior curso da doença e pior controlo metabólico, demonstrando a importância de um bom monitoramento e conhecimento da diabetes, não só por parte do paciente, mas do seu Médico Dentista.

**Conclusão:** A Diabetes *Mellitus* tipo 1 é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças periodontais, sendo a hiperglicemia, que lhe é característica, o fator principal desencadeante.

**Palavras-Chave:** “Diabetes *Mellitus* Tipo 1”; “Periodontite”; “Gengivite”; “Doenças Periodontais”; “Marcadores inflamatórios”;



## Abstract

**Introduction:** Type 1 Diabetes *Mellitus* is a chronic disease characterized by the absence or reduced production of insulin by the pancreas. The hyperglycemia, that arises as a consequence of the long-term lack of insulin, contributes to the complications that occur in patients with Type 1 Diabetes *Mellitus*, periodontal diseases being one of these complications. Periodontal diseases, such as gingivitis and periodontitis, are localized infections that occur in the periodontium, resulting mainly from biofilm in the oral cavity and leading to the destruction of the tissues supporting the teeth.

**Objective:** The main objective is to assess whether Type 1 Diabetes *Mellitus* can be considered a risk factor for the development of periodontal diseases.

**Materials and methods:** Bibliographic research was carried out using Pubmed, using a time restriction of 10 years and focusing on studies in English and performed on humans. From this search, 15 studies were selected according to the established criteria.

**Results:** It was found that the presence of gingivitis and periodontitis was higher in patients with Type 1 Diabetes *Mellitus* when compared with systemically healthy patients. Periodontal diseases were also more incident in patients with longer disease course and worse metabolic control, demonstrating the importance of good monitoring and knowledge of diabetes not only by the patient but also by their Dentist.

**Conclusion:** Type 1 Diabetes *Mellitus* is a risk factor for the development of periodontal diseases, with the hyperglycemia that is characteristic of it being the main triggering factor.

**Keywords:** "Type 1 Diabetes *Mellitus*"; "Periodontitis"; "Gingivitis"; "Periodontal Diseases"; "Inflammatory markers".





## Índice Geral

<b>1. Introdução</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Objetivos</b> .....	<b>3</b>
<b>3. Materiais e métodos</b> .....	<b>3</b>
3.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS .....	3
3.2. FONTES DE INFORMAÇÃO .....	4
3.3. SELEÇÃO DOS ARTIGOS .....	4
<b>4. Resultados</b> .....	<b>5</b>
4.1. SELEÇÃO DOS ARTIGOS .....	5
4.2. CLASSIFICAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....	13
<b>5. Discussão</b> .....	<b>14</b>
5.1 DIABETES <i>MELLITU</i> TIPO 1.....	14
5.2 DOENÇAS PERIODONTAIS.....	15
5.3 DM1 COMO FATOR DE RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS PERIODONTAIS...16	
5.4 BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS .....	22
5.5 IMPORTÂNCIA DO TRATAMENTO E CONTROLO DA DM1 NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS PERIODONTAIS.....	24
<b>6. Conclusão</b> .....	<b>27</b>
<b>7. Referências bibliográficas</b> .....	<b>28</b>





## Índice de figuras

Figura 1 – Fluxograma da estratégia de pesquisa .....	6
Figura 2 – Efeitos da hiperglicemia que contribuem para as doenças periodontais .....	19

## Índice de gráficos

Gráfico 1 – Classificação dos tipos de estudo .....	13
---	----

## Índice de tabelas

Tabela 1 - Resultados obtidos por expressão de pesquisa .....	4
Tabela 2 - Tabela de resultados (Resultados relevantes dos artigos selecionados) .....	7
Tabela 3 - Alterações provocadas pela DM1 ao nível dos tecidos periodontais.....	21



## Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ALP – Fosfatase alcalina

CAL- Nível de inserção clínica

DM – Diabetes *Mellitus*

DM1/T1DM– Diabetes *Mellitus* tipo 1

DM2- Diabetes *Mellitus* tipo 2

EROS – Espécies reativas de oxigénio

*Et al* – E outros

FGC- Fluido gengival crevicular

HbAc1 – Hemoglobina glicosilada

IL-1 – Interleucina 1

IL-8 – Interleucina 8

LLP - Laserterapia de baixa intensidade

MMPS – Metaloproteinases

MMP-7 – Metaloproteinase-7

MMP-8 – Metaloproteinase-8

MMP-9 – Metaloproteinase-9

MMP-13– Metaloproteinase-13

NF-kB – Fator de necrose tumoral beta

PA – Perda de aderência

PB – Profundidade de bolsa

PCR – Proteína C reativa

PICO - Patient, Interest, Comparison, Outcome

PGAs- Produtos finais de glicosilação avançada

PGE2 – Prostaglandina E2

PMN – Polimorfonucleares

RAGE – Recetor dos produtos finais de glicosilação avançada

TNF-  $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa



## 1. Introdução

A Diabetes *Mellitus* (DM) representa um grupo de doenças metabólicas crónicas, que se caracteriza por elevados níveis de glicose no sangue (1–5) e que resulta de problemas que podem estar associados à secreção de insulina, à sua ação ou até mesmo a estes dois problemas em simultâneo, conduzindo a uma desregulação das vias endócrinas e metabólicas que estão envolvidas no controlo dos níveis de glicose. (3,5–8) Este grupo de doenças pode ser dividido em dois tipos: a Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) e a Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2). (6,9)

A DM1, também conhecida como Diabetes Juvenil ou Diabetes insulino-dependente, representa o tipo mais comum de Diabetes *Mellitus* que afeta crianças e adolescentes. (2,6,10) Esta é uma patologia crónica na qual o pâncreas produz pouca ou nenhuma insulina. (3,6,8,10) Apesar de ser chamada de Diabetes Juvenil, esta doença pode se desenvolver em qualquer idade e afeta igualmente o género masculino como o feminino, levando a uma redução da qualidade de vida dos indivíduos afetados. (6,11)

A diminuição da produção de insulina conduz à hiperglicemia na DM1, sendo esta diminuição causada principalmente por linfócitos e outras células imunes que atacam e destroem as células beta pancreáticas, porém esta diminuição pode estar associada a outras etiologias. (6–8,10,11) A ausência ou deficiência de insulina conduz à acumulação de gorduras, carboidratos e proteínas. (4) Esta doença pode ser tratada com administração subcutânea de insulina, exercício regular e com uma dieta e peso controlados. (8,12)

Os sintomas de alerta incluem poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso, visão turva, diminuição do nível de consciência, dificuldade de concentração, desidratação moderada a grave, dor abdominal, perda de peso devido à perda de líquidos, hiperventilação, hipotensão, infeções fúngicas genitais e choque. (2,6)

A nível laboratorial verifica-se glicosúria, cetonúria e hiperglicemia. (2,6) A hiperglicemia crónica afeta o sistema circulatório e nervoso resultando em complicações crónicas irreversíveis tais como nefropatia, retinopatia, neuropatia, doenças cardiovasculares, doenças vasculares periféricas e doenças periodontais. (9,13)

As doenças periodontais são doenças inflamatórias locais das estruturas de suporte dos dentes (periodonto) que podem ter uma influência noutros órgãos e sistemas orgânicos. (2–4,14–16) A este grupo pertencem a gengivite e a periodontite. (2,11,12,16)

A gengivite representa o estadio inicial e reversível da doença periodontal e está associada à inflamação dos tecidos gengivais sem evidência detetável de perda de inserção clínica (CAL) e perda de osso. (2,3,11,12,17) Histologicamente, a gengivite consiste num conjunto de lesões iniciais e precoces associadas a alterações vasculares e a um infiltrado celular predominantemente de linfócitos e neutrófilos. (17) Se esta não for tratada, a infeção afeta todos os tecidos de suporte conduzindo à periodontite. (2,11,12,17)

A periodontite é uma das principais doenças inflamatórias crónicas associada ao aumento de numerosas citocinas pró-inflamatórias que levam à destruição dos tecidos periodontais (gengiva, cimento, ligamento periodontal, e osso alveolar). (2–4,14–16) Se não for tratada, conduz à perda de dentes. (2–4,11,12) Esta é induzida pelo biofilme ou pela placa disbiótica, que se acumulam nas superfícies dos dentes. (2–4,11,14,16)

Desta forma, torna-se fundamental avaliar de que forma a DM1 afeta as doenças periodontais e o impacto que esta apresenta nas mesmas, uma vez que, vários estudos têm demonstrado que a diabetes aumenta a taxa de desenvolvimento de gengivite e de periodontite em crianças e adolescentes quando comparados com indivíduos saudáveis (normoglicémicos), demonstrando ainda a importância do controlo e do conhecimento da DM1 por parte do paciente diabético e do seu Médico Dentista (2–4,6–10)

## 2. Objetivos

Esta dissertação tem como objetivo principal, através de uma revisão da literatura integrativa, avaliar se a Diabetes *Mellitus* tipo 1 é um fator de risco de desenvolvimento de doenças periodontais. Os objetivos secundários baseiam-se em identificar a expressão de marcadores inflamatórios em pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 1 e doenças periodontais, determinar a importância do controlo da Diabetes *Mellitus* tipo 1 no tratamento das doenças periodontais, bem como, determinar a importância do Médico Dentista no controlo e tratamento da doença periodontal.

## 3. Materiais e métodos

### 3.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Os estudos incluídos na presente revisão de literatura integrativa, foram selecionados seguindo a metodologia PICO (Patient, Interest, Comparison, Outcome), com a finalidade de responder à seguinte questão:

**Será a Diabetes *Mellitus* tipo 1 um fator de risco para o desenvolvimento de doenças periodontais?**

A pergunta PICO responde aos seguintes critérios:

- **População:** Pacientes com diagnóstico de Diabetes *Mellitus* tipo 1 com presença ou ausência de doenças periodontais.
- **Interesse:** Verificar se existe relação causal entre a Diabetes *Mellitus* tipo 1 e as doenças periodontais;
- **Comparação:** Comparar doentes diabéticos tipo 1 com doença periodontal e doentes diabéticos tipo 1 sem doença periodontal;
- **Outcome:** Diabetes *Mellitus* tipo 1 ser identificada como fator de risco de desenvolvimento da doença periodontal.

Os estudos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- i) Artigos publicados de 2012 a 2022;
- ii) Artigos em inglês;

- iii) Artigos baseados em estudos realizados em humanos;
- iv) Artigos que se enquadravam no tema apresentado;

Os critérios de exclusão corresponderam:

- i) Artigos que não pertenciam ao intervalo de tempo escolhido (10 anos);
- ii) Artigos baseados em estudos realizados em animais;
- iii) Artigos duplicados
- iv) Artigos que não se enquadravam no tema apresentado e que não mostraram ser pertinentes após leitura do resumo ou do artigo;

### 3.2. FONTES DE INFORMAÇÃO

As pesquisas foram realizadas utilizando como motor de busca o Pubmed e as seguintes combinações de termos de pesquisa: "Type 1 Diabetes *Mellitus*" AND ("Periodontitis OR Gingivitis OR Periodontal Diseases") e "Type 1 Diabetes *Mellitus*" AND "Inflammatory markers" AND "Periodontal Diseases".

Base de dados	Palavras-chaves	Artigos encontrados
PubMed (1ª pesquisa)	(Type 1 Diabetes <i>Mellitus</i> ) AND ((Periodontitis) OR (Gingivitis) OR (Periodontal Diseases))	137
Pubmed (2ª pesquisa)	(Type 1 Diabetes <i>Mellitus</i> ) AND (Inflammatory markers) AND (periodontal diseases)	9

**Tabela 1** – Resultados obtidos por expressão de pesquisa.

### 3.3. SELEÇÃO DOS ARTIGOS

1. Inicialmente realizou-se uma pesquisa bibliográfica dos artigos na base de dados PubMed com as palavras-chaves acima mencionadas. A esta pesquisa foram também adicionados 3 filtros. O primeiro filtro limitou o tempo da pesquisa de 2002 a 2022 de forma a abranger um maior número de artigos, o segundo filtro selecionou artigos de língua inglesa e o terceiro estudos que tivessem sido realizados apenas em humanos.
2. De seguida, foi feita a extração dos artigos duplicados e a eliminação dos artigos que não estavam relacionados com o tema.
3. Nesta revisão foi também incluído 1 artigo através de pesquisa manual.



4. Os artigos selecionados foram analisados na totalidade e as várias informações foram descritas numa tabela de resultados como: título/autor/ano de publicação, tipo de estudo, população em estudo (amostra), objetivo e conclusão.

## 4. Resultados

### 4.1. SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Segundo a base de dados consultada e de acordo com a estratégia de pesquisa foram encontrados 146 artigos. Os artigos duplicados foram excluídos ficando apenas 137 artigos. Após leitura do título e do *abstract* foram selecionados 36 artigos, dos quais 12 foram excluídos pois não se tratava de estudos. Dos restantes 24 apenas foram selecionados 14 após a leitura completa dos artigos. Foi ainda incluído 1 artigo selecionado de forma manual. Apenas 15 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática integrativa, como se pode verificar no fluxograma seguinte, figura 1.

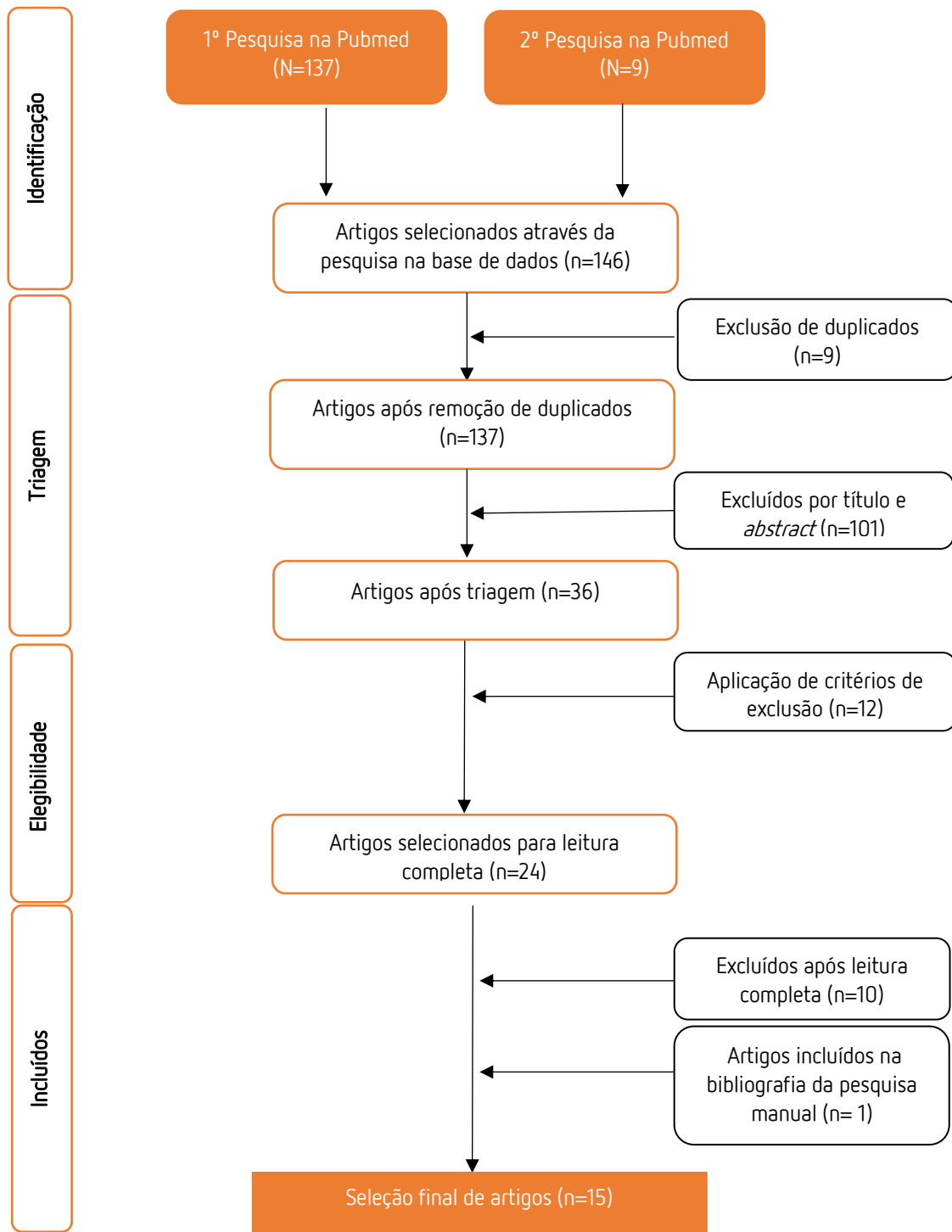


Figura 1 – Fluxograma da estratégia de pesquisa.

Artigo (Título, Autor e Ano)	Tipo de estudo	População em Estudo	Objetivo	Conclusão
<p>1. Effect of periodontal disease and non-surgical periodontal treatment on C-reactive protein. Evaluation of type 1 diabetic patients</p> <p>Llambés F. <i>et al</i></p> <p>2012</p>	Cohort study	<p>53 pacientes com DM1 diagnosticada há mais de 1 ano (28 homens e 25 mulheres) e com periodontite, com idades compreendidas entre 19 e 60 anos.</p>	<p>Analisar como o tratamento periodontal anti-infeccioso afeta os valores da proteína C reativa (PCR) em pacientes com DM1 e correlacionar os níveis basais de PCR com a gravidade da doença periodontal.</p>	<p>- O tratamento periodontal cirúrgico não conseguiu reduzir os valores da PCR.</p> <p>- Foi encontrada uma associação entre periodontite avançada e níveis elevados de PCR no sangue dos pacientes com DM1.</p> <p>- A doença periodontal aumenta a produção de mediadores pró-inflamatórios em pacientes com DM1, mas podem existir outras fontes produtoras dessas substâncias pró-inflamatórias.</p>
<p>2. Low-Level Lasers as an Adjunct in Periodontal Therapy in Patients with Diabetes Mellitus</p> <p>Obradovic R. <i>et al</i></p> <p>2012</p>	Clinical Trial	<p>300 pacientes</p> <p>Grupo 1 - pacientes com periodontite e DM1 (idades: 35.54 +/- 3.65).</p> <p>Grupo 2 - pacientes com periodontite e DM2 (idades: 62.57 +/- 8.57).</p> <p>Grupo 3 - pacientes sem diabetes com periodontite (grupo controlo) (idades: 45.68 +/- 8.91).</p>	<p>Avaliar os efeitos da Laserterapia de baixo nível (LLLT) como adjuvante na terapia periodontal em pacientes com DM.</p>	<p>- O tratamento periodontal básico e o tratamento periodontal juntamente com LLLT reduzem a inflamação gengival em pacientes com DM e periodontite.</p>

<p><b>3. Periodontal Health of Children with Type 1 Diabetes Mellitus in Kuwait: A Case-Control Study</b></p> <p>Al-Khabbaz AK. <i>et al</i></p> <p>2013</p>	<p>Case-control Study</p>	<p>95 crianças diagnosticadas com DM1 e 61 crianças saudáveis com idades compreendidas entre os 4 e 14 anos.</p>	<p>Avaliar a saúde periodontal em crianças diagnosticadas com DM1.</p>	<p>- A DM1 foi mais evidente em jovens com DM1 do que naqueles sem diabetes.</p> <p>- A duração da diabetes pode desempenhar um papel significativo na progressão da doença periodontal em crianças com DM1.</p>
<p><b>4. Periodontal disease and type 1 diabetes mellitus. Associations with glycemic control and complications: An Indian perspective</b></p> <p>Ajita M. <i>et al</i></p> <p>2013</p>	<p>Randomised Controlled Clinical Trial</p>	<p>20 pacientes com DM1 diagnosticada há mais de 3 anos, com idades compreendidas entre os 18 e os 50 anos, sem infeções ativas e que não receberam tratamento periodontal nos últimos 6 meses.</p>	<p>Avaliar a frequência da doença periodontal num grupo de pacientes com DM1 e sua relação com o controlo metabólico da duração e com as complicações da DM1.</p>	<p>- Pacientes com DM1 têm maior suscetibilidade à doença periodontal.</p> <p>- A inflamação periodontal é muito aumentada em indivíduos com curso mais longo da doença, controlo metabólico deficiente e com complicações diabéticas.</p>
<p><b>5. Association between type 1 diabetes and periodontal health</b></p> <p>Popławska-Kita A. <i>et al</i></p> <p>2014</p>	<p>Cross-sectional study</p>	<p>107 pacientes com DM1 e 40 pacientes saudáveis.</p>	<p>Avaliar o estado periodontal em pacientes com DM1 e pacientes saudáveis em relação ao seu controlo glicémico, tabagismo e biomarcadores inflamatórios.</p>	<p>- Há boas evidências de que a DM1 aumenta o risco de doença periodontal.</p> <p>- O controlo metabólico deficiente da diabetes, juntamente com o tabagismo e a higiene aumentam o risco de destruição periodontal em pacientes com DM1.</p>

<p><b>6. Matrix metalloproteinase -7, -8, -9 and -13 in gingival tissue of patients with type 1 diabetes and periodontitis</b></p> <p>Şurlin P. <i>et al</i></p> <p>2014</p>	<p>Clinical Trial</p>	<p>5 pacientes com periodontite e DM1, com idades compreendidas entre os 19 e 29 anos (3 destes pacientes apresentavam periodontite com profundidade de bolsa (PB) &lt;6mm e 2 pacientes periodontite com PB&gt;6mm).</p> <p>4 pacientes com periodontite (PB) &lt;6mm sem DM1, com idades compreendidas entre os 18 e 28 anos.</p> <p>Todos os pacientes com DM1 apresentavam um bom controlo metabólico.</p>	<p>Investigar a expressão de MMP-7, -8, -9 e -13 na gengiva de pacientes jovens com periodontite e DM1.</p>	<p>- A expressão de MMP-7, -8, -9 e -13 na gengiva dos pacientes jovens com periodontite e na DM1 foi positiva em todos os casos estudados, sugerindo que ambas são doenças inflamatórias com mecanismos patogénicos comuns envolvendo mediadores que podem ser possíveis biomarcadores do estado da doença.</p>
<p><b>7. Microbiological, lipid and immunological profiles in children with gingivitis and type 1 diabetes mellitus</b></p> <p>DUQUE C., <i>et al</i></p> <p>2017</p>	<p>Longitudinal Clinical Study</p>	<p>24 crianças com DM1 e 27 crianças sem DM1 com idades compreendidas entre os 7 e os 13 anos com dentição mista, de ambos os sexos e sem distinção de raça.</p>	<p>Comparar a prevalência de microrganismos periodontais, mediadores inflamatórios sistêmicos e perfis lipídicos entre crianças com DM1 e crianças sem diabetes, ambas com gengivite.</p>	<p>- Os perfis clínicos e imunológicos foram semelhantes em crianças com diabetes e nas crianças saudáveis.</p> <p>- Parâmetros glicémicos e lipídicos foram maiores em pacientes com DM1, mas permaneceram dentro dos valores normais.</p> <p>- Estudos clínicos longitudinais que utilizem um número largo de pacientes são necessários.</p>

<p><b>8. Salivary Alkaline Phosphatase as a Noninvasive Marker for Periodontal Disease in Children with Uncontrolled Type 1 Diabetes Mellitus</b></p> <p>Sridharan S. <i>et al</i></p> <p>2017</p>	<p>Pilot Study</p>	<p>3 grupos de pacientes</p> <p>Grupo 1- 10 crianças saudáveis;</p> <p>Grupo 2 - 10 crianças com diagnóstico recente de DM1</p> <p>Grupo 3 - 10 crianças com DM1 há mais de 4 anos.</p>	<p>Determinar se os níveis de fosfatase alcalina salivar (ALP) podem ser um marcador não invasivo para a doença periodontal inflamatória precoce em crianças com DM1 não controlada.</p>	<p>- O estado glicémico das crianças afeta parâmetros da doença periodontal.</p> <p>- Os níveis de ALP podem ser uma ferramenta útil na análise do estado periodontal de crianças com DM1 não controlada.</p>
<p><b>9. Differences in Interleukin-8 Plasma Levels between Diabetic Patients and Healthy Individuals Independently on Their Periodontal Status</b></p> <p>Linhartova P. <i>et al</i></p> <p>2018</p>	<p>Case-control Study</p>	<p>153 indivíduos:</p> <p>36 com DM1 e periodontite crónica</p> <p>44 com DM2 e periodontite crónica</p> <p>32 sem diabetes com periodontite crónica</p> <p>41 sem periodontite crónica e diabetes</p>	<p>Determinar os níveis plasmáticos de IL-8, dos polimorfismos do seu recetor 2, e a presença das bactérias periodontais em pacientes com DM1, DM2 e grupos controlo saudáveis, mas com doença periodontal.</p>	<p>- Níveis circulantes aumentados de IL-8 foram associados à DM1 na presença de doença periodontal, sugerindo o seu importante papel na patogénese da DM1 e da periodontite crónica.</p>
<p><b>10. The association between Type 1 diabetes mellitus and periodontal diseases</b></p> <p>Sun KT. <i>et al</i></p> <p>2019</p>	<p>Cohort Study</p>	<p>Pacientes com &lt;40 anos de idade com diagnóstico recente de DM1 e sem diabetes.</p>	<p>Investigar o risco de doenças periodontais em pacientes com DM1.</p>	<p>- Pacientes com DM1 apresentam maior risco de desenvolver doenças periodontais do que indivíduos sem DM1.</p> <p>- O risco de desenvolver doenças periodontais está relacionado número de consultas médicas anuais de emergência e internamentos por DM1.</p>

<p>11. Periodontal diseases in children and adolescent with diabetes <i>Mellitus</i></p> <p>Yaacob M. <i>et al</i></p> <p>2019</p>	<p>Case-control Study</p>	<p>32 crianças ou adolescentes com DM1, com idades compreendidas entre 8 e 19 anos sem tratamento periodontal completo e 32 crianças saudáveis sem qualquer tipo de doença.</p>	<p>Avaliar o estado de saúde periodontal de crianças e adolescentes com DM1 quando comparado com seu controlo não diabético.</p>	<p>- As doenças periodontais são achados orais comuns em adultos diabéticos e em crianças e adolescentes diabéticos.</p> <p>- Quantidade modesta de evidência de destruição periodontal observados no grupo diabético em comparação com o das crianças sem qualquer tipo de doença.</p>
<p>12. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-alpha in type 1 diabetic children with gingivitis</p> <p>Keles S. <i>et al</i></p> <p>2020</p>	<p>Cross-sectional Study</p>	<p>88 Crianças (44 com DM1 e 44 sistemicamente saudáveis).</p> <p>4 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças sistemicamente saudáveis sem periodontite;</li> <li>- Crianças sistemicamente saudáveis com gengivite;</li> <li>- Crianças peridontalmente saudáveis com DM1;</li> <li>- Crianças com DM1 e gengivite;</li> </ul>	<p>Avaliar os níveis de interleucina-18 e fator de necrose tumoral alfa no FGC de crianças diabéticas com gengivite.</p>	<p>- Em crianças diabéticas com bom controle metabólico, a DM1 não afetou os níveis de IL-18 e TNF-<math>\alpha</math> no FGC na presença de gengivite.</p> <p>- Níveis aumentados de TNF-<math>\alpha</math> no FGC em crianças com gengivite confirmam que o TNF-<math>\alpha</math> está intimamente relacionado com a inflamação gengival.</p> <p>- A DM1 não está associada aos níveis de interleucina-18 e fator de necrose tumoral alfa no FGC em crianças com gengivite.</p>

<p><b>13.</b> Gingival crevicular fluid biomarkers in type 1 diabetes <i>mellitus</i>. A case–control study</p> <p>Sereti M. <i>et al</i></p> <p>2021</p>	<p>Case-control Study</p>	<p>50 pacientes com DM1 (30 homens e 20 mulheres) com uma idade média de 35,2 anos e 50 pacientes não diabéticos pareados por sexo, idade e tabagismo.</p>	<p>Comparar os níveis de IL-8, MMP-8 e PGAS no fluido gengival crevicular (FGC) de pacientes com DM1 e pacientes saudáveis.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indivíduos com DM1 principalmente os mais jovens apresentam mais inflamação em comparação com os controlos saudáveis.</li> <li>- Não se verificaram diferenças nos níveis de IL-8, MMP-8 e PGAs entre pacientes com DM1 e pacientes saudáveis.</li> <li>- Os pacientes diabéticos apresentavam um bom controlo metabólico da doença apresentando poucas ou nenhuma complicação associadas à DM1 e com presença de tipo leve de doença periodontal pois 68% apresentava gengivite.</li> </ul>
<p><b>14.</b> Early markers of periodontal disease and altered oral microbiota are associated with glycemic control in children with type 1 diabetes</p> <p>Jensen E. <i>et al</i></p> <p>2021</p>	<p>Cross-sectional Study</p>	<p>77 participantes (38 homens e 39 mulheres) com idades compreendidas entre os 10,7 e os 15,9 anos com DM1 com duração da diabetes de 1,7 a 9,5 anos e HbA1c mediana de 8,5%. 38 destes pacientes apresentaram marcadores de doença periodontal.</p>	<p>Determinar a relação entre a doença periodontal e o controlo da glicemia em crianças com DM1.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com DM1 mostraram que existe uma relação continua entre um menor controlo metabólico da doença e um aumento de marcadores precoces de doenças periodontais.</li> <li>- O controle glicémico também esteve relacionado com a complexidade e riqueza do microbioma da placa, sendo esta maior à medida que os níveis de HbA1c também eram.</li> </ul>

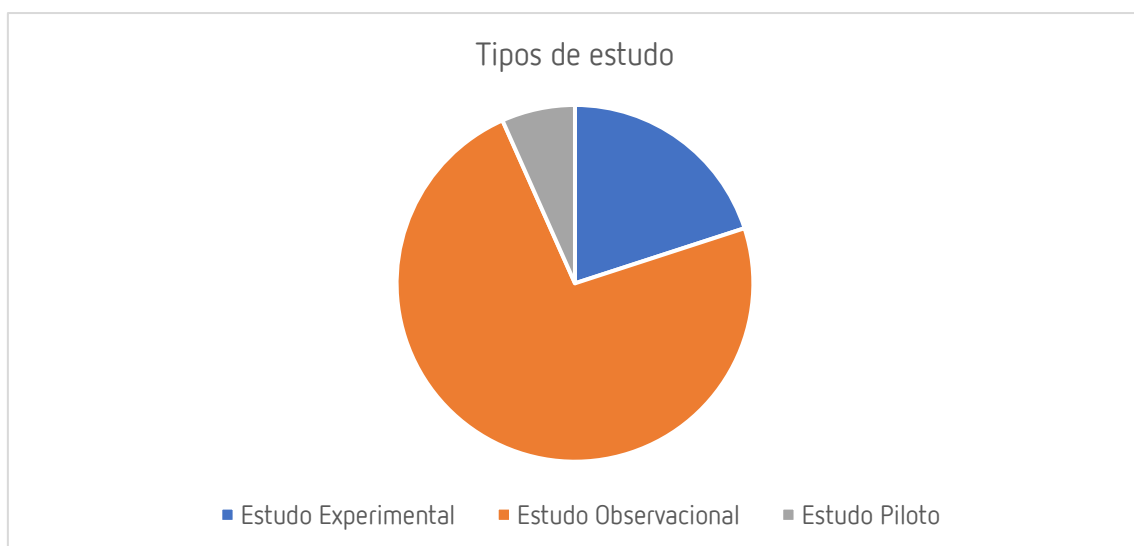


<p><b>15.</b>Type 1 Diabetic Patients After Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation Have Less Intense Periodontal Inflammation Compared to Kidney Recipients Treated with Insulin</p> <p>Musiał M. <i>et al</i></p> <p>2021</p>	<p>Cross-sectional study</p>	<p>Dois grupos de pacientes com doença renal em estadio final causada por DM1 de longa duração. Grupo 1 - 20 pacientes transplante simultâneo pâncreas-rim bem-sucedido Grupo 2 - 16 pacientes após transplante renal Grupo controlo - 15 pacientes com doença renal em estágio final sem DM ou com DM com início recente após transplante</p>	<p>Avaliar e comparar a intensidade das lesões patológicas do periodonto e a concentração de marcadores inflamatórios no FGC em pacientes com DM1 após o rim ou pâncreas ou os dois em simultâneo terem sido transplantados.</p>	<p>- Pacientes com DM1 após o transplante apresentaram níveis mais baixos de marcadores inflamatórios no FGC e apresentam intensidade reduzida de periodontite em comparação com recetores renais tratados com insulina.</p> <p>- A gravidade das alterações morfológicas no periodonto em pacientes com DM1 após transplante de rim ou transplante de pâncreas e rim é maior do que em transplantados renais não diabéticos.</p>
--	------------------------------	--	--	---

**Tabela 2** – Resultados relevantes dos artigos selecionados.

#### 4.2 CLASSIFICAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Dos estudos selecionados 11 são classificados como estudos observacionais (2 *Cohort Study*, 4 *Case-control*, 1 *Longitudinal Clinical Study* (não especificava o tipo), 4 *Cross-sectional*), 3 como estudos experimentais e 1 como estudo piloto. O gráfico 1, representa a distribuição dos estudos por classificação



**Gráfico 1** - Classificação dos tipos de estudo.

## 5. Discussão

### 5.1 DIABETES *MELLITUS* TIPO 1

A DM representa um grupo de doenças metabólicas crônicas que se caracteriza por níveis elevados de glicose no sangue podendo ser dividida em dois tipos: a DM1 e a DM2. (1–6,9)

A DM1 é uma doença metabólica crônica de origem autoimune com manifestação precoce, geralmente na infância (2,6,10) e caracteriza-se pela diminuição ou ausência da produção de insulina pelo pâncreas associada principalmente à destruição das células  $\beta$  que ocorre ao nível do mesmo (6–8,10,11). Esta destruição ocorre numa taxa variável (8) sendo que, é a responsável por uma das principais características da DM1, a hiperglicemia. (3,6,10–12) A DM1 representa 5% a 10% do número total de casos de diabetes em todo o mundo, sendo o principal tipo de diabetes em jovens. (3) Esta representa mais de 85% de todos os casos em indivíduos com idade inferior a 20 anos em todo o mundo. (3)

A DM1 manifesta-se em indivíduos geneticamente predispostos após interação de fatores genéticos e ambientais, ambos aproximadamente na mesma extensão. (2,6) Este tipo de diabetes também pode aparecer como um componente de algumas síndromes como síndrome de Turner, de Prader-Willi, de Alström, de Klinefelter, de Bardet-Biedl, de Berardinelli-Seip, de Down e ataxia de Friedreich. (2,6) Outros fatores precipitantes adicionais que podem desencadear a reação autoimune incluem stress, trauma, cirurgia, glicocorticóides, tiazidas, desnutrição, infeções, quantidades excessivas de glucagon, epinefrina e hormona de crescimento. (6)

A DM1 também pode se desenvolver como consequência de uma insulite autoimune, que se trata de um infiltrado inflamatório nas ilhotas de Langerhans do pâncreas. (2,6,7) Os principais fatores que contribuem para que esta se desenvolva incluem toxinas, infeções por vírus, fatores nutricionais como alta exposição a proteínas do leite de vaca, duração do aleitamento materno (amamentação exclusiva pode ter efeito protetor contra DM1), efeito de nitratos e nitritos e deficiência de vitamina D. (2,6,7)

As complicações associadas podem se manifestar através de lesões macrovasculares, microvasculares, retinopatia, neuropatia, nefropatia e cicatrização alterada de feridas. (2–4,9,11) Muitas vezes, a cetoacidose diabética relacionada com DM1 pode resultar em

alterações morfológicas e funcionais do cérebro. (6) Desta forma, torna-se fundamental o controlo da DM1 pois a principal causa de morbilidade e mortalidade precoce em pacientes com DM1 está associada a complicações vasculares. (9)

O diagnóstico da diabetes é baseado na concentração de glicose no sangue e considera-se que um paciente apresenta DM1 quando os níveis de glicose em jejum são superiores a 7,0 mmol/L (126 mg/dL), ou quando se obtém um resultado anormal de um teste oral de tolerância à glicose em crianças com sintomas diabéticos. (6) O diagnóstico da diabetes também pode ser feito com base na concentração de hemoglobina glicosilada (HbA1c), sendo este método menos sensível. (6)

Atualmente, o tratamento da DM1 baseia-se na intensificação da insulinoaterapia, que deve mimetizar a secreção normal de insulina, no auto monitoramento regular de biomarcadores metabólicos específicos do paciente e na educação do paciente e da sua família. (2,6)

## 5.2 DOENÇAS PERIODONTAIS

As doenças periodontais compreendem um grupo de condições que afetam a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar. (2–4,11,12,14–16) A forma predominante da doença periodontal em crianças e adolescentes é a gengivite, sendo que, estas podem desenvolver qualquer uma das várias formas de periodontite, como doenças periodontais necrosantes, periodontite e periodontite como manifestação de doenças sistêmicas. (3)

O biofilme dentário constitui uma colónia de microrganismos que se acumula espontânea e progressivamente em todas as superfícies da cavidade oral, principalmente nos dentes. (3,11,16) Embora esse acúmulo seja espontâneo, muitos fatores locais podem facilitá-lo. (11)

A gengivite é iniciada pela presença de microrganismos patogénicos que causam a doença, mas a resposta do hospedeiro à infeção é fulcral para a progressão da mesma. (2,11) Vários fatores sistémicos podem influenciar essa resposta. (11) Na gengivite, a gengiva fica vermelha, edemaciada e sangra mais facilmente quando se realiza uma sondagem. (11) A expansão adicional do processo inflamatório para os tecidos periodontais mais profundos leva à migração apical da inserção epitelial resultando na bolsa periodontal, que é um sinal patognomónico de periodontite. (11) A menos que o processo seja interrompido pelo tratamento, levará à reabsorção do osso alveolar, o que, em última análise, causa a perda

do dente. (2,3,11) Anteriormente pensava-se que a gengivite, se não tratada, evoluiria para periodontite, no entanto, atualmente admite-se que a gengivite e periodontite são duas entidades patológicas diferentes e, embora a periodontite seja precedida por gengivite, nem todos os casos de gengivite evoluem para periodontite. (11)

A periodontite é uma das doenças orais mais difundidas e é caracterizada pela perda de tecidos conjuntivos dentro do periodonto e pela destruição do suporte ósseo alveolar. (2–4,14–16) Algumas bactérias gram-negativas constituem o "complexo vermelho" tais como a *Porphyromonas gingivalis*, a *Tannerella forsythiae* e a *Treponema denticola*. Estas têm sido propostas como os principais agentes etiológicos da periodontite. (3,15)

O diagnóstico da periodontite é estabelecido por uma sondagem realizada ao redor do dente para avaliar a inserção e perda óssea, sendo esta posteriormente comprovada por radiografias periapicais. (4)

### 5.3 DM1 COMO FATOR DE RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS PERIODONTAIS

Vários autores têm sugerido que a DM1 é um fator de risco na prevalência, progressão e severidade das doenças periodontais apresentando estas uma maior incidência em pacientes com DM1 quando comparados com pacientes sistemicamente saudáveis. (2–4,6–10,18–20)

A hiperglicemia resultante do metabolismo alterado na DM1 parece ser um dos principais fatores que contribui para o desenvolvimento de doenças periodontais (3,6,10,11) em pacientes diabéticos, uma vez que, esta leva à superprodução de superóxidos nas mitocôndrias que, por sua vez, conduzem à ativação de várias vias que contribuem para as complicações diabéticas, tais como, a via poliol, que provoca aumento da formação de produtos finais de glicosilação avançada (PGAs) intracelulares e extracelulares, aumento da expressão do recetores dos PGAs (RAGE), ativação da proteína C quinase , e da via da hexosamina. (3,7)

Através da via poliol os PGAs são derivados da auto-oxidação intracelular da glicose em glioxal, decomposição do produto Amadori e fragmentação de gliceraldeído-3-fosfato e fosfato de diidroxiacetona em metilglioxal. (3,7) Estes compostos intracelulares reativos (glioxal, metilglioxal e 3- desoxiglucosona) reagem com os grupos amino de proteínas intracelulares e extracelulares. (3,7) Inicialmente, são visíveis alterações reversíveis das

proteínas expostas a açúcares e podem ocorrer eventuais rearranjos moleculares mais complexos, resultando na formação irreversível de proteínas alteradas conhecidas como PGAs. (3,4,6) Estas proteínas apresentam as suas funções alteradas e os seus componentes da matriz extracelular que foram modificados interagem de uma forma anormal com outras proteínas da matriz e respetivos recetores celulares. (3,4)

Os PGAs atuam nas células-alvo através do reconhecimento de recetores polipeptídicos da superfície celular. (4,11) O recetor celular mais característico dos PGAs, é o RAGE. (3,4,11) Este recetor pertence a uma superfamília de moléculas da superfície celular, sendo altamente expresso, assim como, os PGAs, em doenças vasculares diabéticas e nas células inflamatórias. (4) Tanto o recetor RAGE como os PGAs, estão associados ao processo inflamatório e foram identificados em vários tipos de células na gengiva diabética, incluindo células do endotélio e fagócitos mononucleares infiltrantes. (4)

No entanto, a ligação de PGAs aos seus recetores pode ainda induzir a produção de espécies reativas de oxigênio, a produção de citocinas inflamatórias como a IL-8, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a prostaglandina E2 (PGE2) e a ativação do fator de necrose tumoral beta (NF- $\kappa$ B). (3,11) Quando o recetor das PGAs é inibido, verifica-se uma redução na produção destes fatores e conseqüentemente uma redução da perda óssea periodontal. (7) Os níveis de IL-8, TNF- $\alpha$  e PGE2 no FGC são aumentados em pacientes com DM1 em comparação com indivíduos saudáveis devido à interação entre a proteína modificada pelos PGAs e recetor RAGE nos tecidos periodontais. (11)

O acúmulo de PGAs no organismo conduz a uma grande quantidade de alterações as quais podem ser verificadas ao nível do periodonto pois os PGAs conseguem reduzir a solubilidade e a taxa de renovação de colágeno existente, sendo que, pacientes com DM1 (4,6) apresentam níveis elevados de PGAs nos seus tecidos gengivais que podem estar associados a um estado de stress oxidativo, um mecanismo potencial para lesão tecidual acelerada que contribui para o aumento da resistência à insulina em pacientes com DM1. (3) Os níveis aumentados de PGAs ao nível do osso estimulam a apoptose dos osteoblastos e interferem na regeneração óssea, reduzindo a resistência do osso e contribuindo para o aumento do risco de fratura. (7) A DM1 reduz o número de células de revestimento ósseo, osteoblastos e fibroblastos do ligamento periodontal, aumentando a apoptose dessas células. (7)

A via da hexosamina é outra via que utiliza a glicose e cuja ativação pode provocar alterações nas proteínas e alterar a expressão genética, causando danos ao nível dos tecidos. (3,7) Outros compostos químicos que também funcionam como segundos mensageiros químicos intracelulares e que regulam as cascatas de transdução de sinal e a expressão genética são as espécies reativas de oxigênio (EROS). (3,7)

A hiperglicemia aumenta o nível de glicose da saliva, no FGC da cavidade oral, aumentando a proliferação de bactérias periodontopáticas e conseqüentemente a inflamação. (6) Esta também pode conduzir à microangiopatia que acontece quando as células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos usam mais glicose do que o normal e formam mais glicoproteínas na sua superfície, levando a uma membrana basal mais espessa e mais fraca e, portanto, os vasos sanguíneos sangram facilmente deixando vazar proteínas. (2,6) Estas alterações vasculares diminuem a quimiotaxia, a adesão, a fagocitose, assim como a eliminação de antígenos de migração pelas células polimorfonucleares (PMN), levando à progressão das doenças periodontais. (4,6,7)

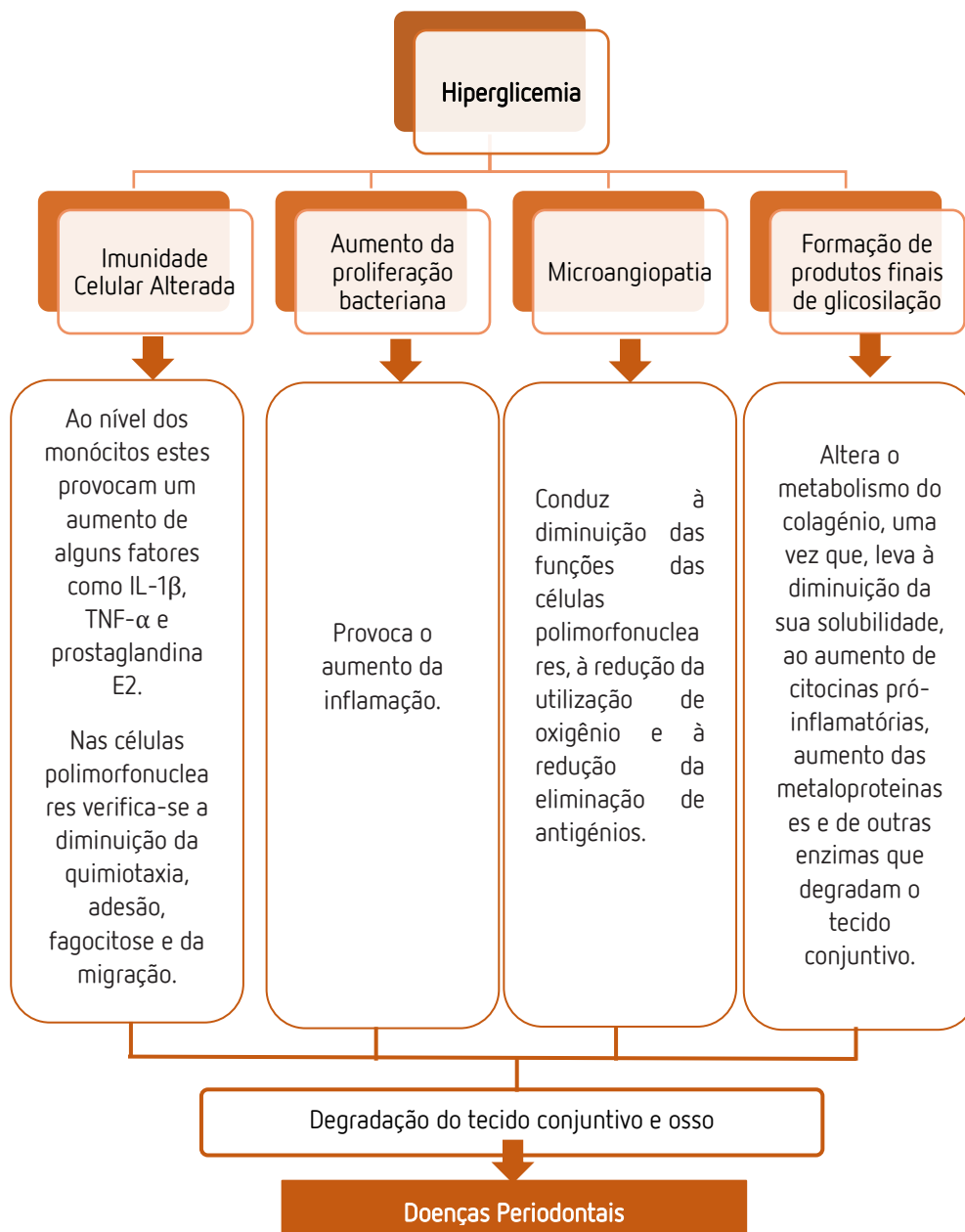
Na DM1 também se verifica uma redução dos processos de diferenciação e produção de neutrófilos devido a uma ação diminuída da medula óssea, aumento da apoptose de neutrófilos ou anticorpos anti-neutrófilos específicos e aumento do seu recrutamento para os tecidos, tendo-se verificado ainda, que quando estes estão ativados em grande quantidade ou desregulados podem levar a danos colaterais nos tecidos e conseqüentemente à libertação de substâncias inflamatórias e tóxicas ou enzimas que degradam os tecidos, contribuindo assim para o desenvolvimento de doenças periodontais. (7)

Os macrófagos são outras células que na presença da DM1 se associam a uma produção elevada de algumas citocinas inflamatórias como a interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral, metaloproteinases de matriz, incluindo colagenases e outras enzimas que degradam o tecido conjuntivo, o que contribui para o aumento da patogénese periodontal. (7) No entanto, também existem evidências de que macrófagos ativados podem exercer um efeito protetor no DM1 e atenuar a inflamação tecidual. (7)

A função das células PMN como os neutrófilos, monócitos e macrófagos está como foi referido anteriormente alterada em pacientes com DM1 e pode-se concluir que defeitos no sistema imunológicos tais como defeitos na quimiotaxia e adesão, redução da fagocitose e

morte intracelular deficiente, podem predispor as pessoas com DM1 à doença periodontal (4,15), uma vez que, a gravidade da periodontite tem sido correlacionada com quimiotaxia defeituosa, tendo-se verificado que pacientes diabéticos com periodontite grave apresentaram quimiotaxia deprimida em comparação com aqueles com periodontite leve ou indivíduos não diabéticos com periodontite.(4)

Em suma, a hiperglicemia aumenta a formação de produtos finais de PGAs que resulta na alteração de estruturas e funções, redução da solubilidade do colágeno e aumento dos níveis de mediadores pró inflamatórios responsáveis pela degradação do tecido conjuntivo não mineralizado e osso mineralizado, como é possível verificar no seguinte esquema: (3,4,6,10,11,13,15)



**Figura 2:** Efeitos da hiperglicemia que contribuem para as doenças periodontais.

Al-Khabbaz AK. *et al*, em 2013 avaliaram a saúde periodontal em crianças diagnosticadas com DM1, tendo verificado que as doenças periodontais eram mais evidentes em jovens com DM1 quando comparados com aqueles sem diabetes. (18) Neste estudo, também verificaram, assim como noutro realizado por Sridharan S. *et al*, que a duração da DM1 é um fator que apresenta um papel significativo na progressão das doenças periodontais pois pacientes com maior curso da doença apresentavam maior tendência para desenvolver doenças periodontais (11,18) No mesmo ano, um outro estudo realizado por Ajita M. *et al*, também verificou que as doenças periodontais eram mais prevalentes em pacientes com DM1 quando comparados com pacientes saudáveis, pois os valores da profundidade média de bolsa, do sangramento gengival e o nível de inserção clínica eram maiores em pacientes com DM1 quando comparados com os valores dos pacientes saudáveis. (8) Este estudo, permitiu ainda verificar que a gravidade, duração e complicações afetavam significativamente o estado de saúde periodontal. (8)

Sridharan S. *et al* e Kita A. *et al*, foram outros autores que também verificaram um risco aumentado de doenças periodontais em pacientes com DM1 (10,12), sendo que estes últimos concluíram ainda que o controlo metabólico deficiente juntamente com o tabagismo e higiene oral diminuída eram fatores que também contribuíam para o risco aumentado de doenças periodontais. (12)

Dois estudos mais recentes, realizados um em 2019 e outro em 2020, por Sun KT. *et al* e Sereti M. *et al* respetivamente, obtiveram os mesmos resultados referidos anteriormente pois nos seus estudos o risco de desenvolvimento de doenças periodontais foi maior em pacientes com DM1. (20,21) Sereti M. *et al*, verificaram ainda que a um bom controlo metabólico, que se associava a reduzidas ou inexistentes complicações diabéticas, se associavam doenças periodontais mais leves, pois 68% apresentavam gengivite. (21) Por outro lado, Yaacob M. *et al* num dos estudos que realizaram no ano de 2019, verificaram que apesar das doenças periodontais serem achados orais comuns em pacientes diabéticos, os seus pacientes com DM1 apresentavam evidências modestas de destruição periodontal quando comparados com os pacientes saudáveis. Não tendo verificado diferenças significativas entre o grupo com DM1 e o grupo sem diabetes. (19)



Postulou-se que as alterações vasculares interferem tanto na entrega de nutrientes como na migração de leucócitos para os tecidos gengivais, resultando em diminuição da difusão de oxigénio e diminuição da eliminação de resíduos metabólicos, contribuindo para um aumento gravidade da periodontite e diminuição da capacidade de cicatrização de feridas. Essas alterações vasculares pioram com o controlo metabólico deficiente e maior duração da doença. (9)

A razão para a cicatrização alterada de feridas (4,9) em diabéticos ainda não se encontra totalmente esclarecida. (4) Atividades celulares modificadas, a diminuição de colagénio bem como da sua síntese e o aumento da produção de colagenases podem estar associados à má cicatrização. (9) A síntese de PGAs, referida anteriormente, nos bordos da ferida pode levar à diminuição da solubilidade e alteração cicatrização de feridas. (9) A colagenase aumentada pode facilmente degradar colagénio recém-sintetizado, contribuindo para a cicatrização defeituosa de feridas. (9)

No quadro seguinte é possível verificar as alterações provocadas pela DM1 ao nível dos tecidos periodontais. (7)

<b>Perda de aderência</b>	Aumentada
<b>Perda de osso</b>	Aumentada
<b>Leucócitos</b>	Não há alterações
<b>Neutrófilos</b>	Diminuição da fagocitose e da quimiotaxia
<b>Macrófagos</b>	Aumentados em número
<b>Linfócitos</b>	Não há alterações
<b>Metaloproteínas da matriz</b>	MMP 8 e a 9 aumentadas
<b>Citocinas</b>	Interleucina 1, TNF-alfa aumentados
<b>Prostaglandinas</b>	Prostaglandina E2 aumentada

**Tabela 3** - Alterações provocadas pela DM1 ao nível dos tecidos periodontais.

#### 5.4 BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS

A DM1 e as doenças periodontais são doenças inflamatórias com mecanismos patogénicos comuns que envolvem diversos mediadores inflamatórios, que têm sido investigados de modo a poderem ser considerados como biomarcadores do estado da doença. (22)

Os mediadores inflamatórios mais importantes ligados ao início e progressão das doenças periodontais compreendem uma rede complexa de citocinas pró-inflamatórias, metaloproteinases da matriz (MMPs) e prostaglandinas. (22) Ao nível do FGC, saliva e amostras de tecidos gengivais de pacientes diabéticos e periodontais também se verifica o envolvimento de citocinas, adipocinas e outros mediadores inflamatórios. (22)

As metaloproteinases representam uma família de endopeptidases zinco dependentes que provocam a degradação da matriz extracelular. Desta família, um estudo realizado por Surlin P. *et al*, destacaram as MMPs-7, -8, -9 e 13. (22)

A MMP-7 é a menos conhecida e contrariamente às outras MMPs que são produzidas e libertadas apenas em resposta a uma lesão, a MMP-7 é produzida principalmente em situações em que não se trata de lesões e em epitélios da mucosa em vez de células do tecido conjuntivo. (22)

A MMP-8, também designada como colagenase neutrofílica ou colagenase 2, é uma enzima que provoca principalmente a degradação do colágeno tipo I, mas também pode provocar a degradação do tipo II e III sendo que nestes tipos a destruição verificada é mais intensa. Esta foi identificada em pacientes com periodontite, bem como em pacientes com ambas as doenças (periodontite e diabetes). 15 Outra metaloproteinase envolvida no processo inflamatório e destrutivo associado à doença periodontal é a MMP-9. (22)

A MMP-13, designada por colagenase 3, é uma enzima que se encontra em osteoblastos e condrócitos hipertróficos durante o processo ossificação. (22)

Como já foi referido anteriormente Surlin P. *et al*, investigaram a expressão destas metaloproteinases em pacientes com DM1 e periodontite tendo verificado esta mesma a expressão de MMP-7, -8, -9 e -13 na gengiva de pacientes jovens com periodontite e com DM1, sugerindo que ambas são doenças inflamatórias com mecanismos comuns envolvendo mediadores que podem ser considerados possíveis biomarcadores do estado da doença.

(22) Por outro lado, um estudo realizado por Sereti M. *et al*, não observaram diferenças significativas de MMP-8 entre pacientes com DM1 e pacientes saudáveis. (23)

A fosfatase alcalina (ALP) foi outro mediador estudado pois a sua presença na cavidade oral, mais concretamente na saliva, é geralmente indicativa de inflamação e destruição dos tecidos periodontais. (10) Desta forma, e segundo o estudo realizado por Sridharan S. *et al*, o nível de ALP está positivamente correlacionado com a gravidade da doença periodontal, uma vez que, níveis elevados de ALP salivar estão associados a valores aumentados de índice gengival e profundidade de bolsa. (10) Estes verificaram ainda que o nível de ALP salivar pode ser usado como marcador precoce para doença periodontal em crianças com DM1 não controlada e que quanto maior a duração do diabetes maior os níveis de ALP e consequente maior o risco de doença periodontal. (10)

Llambés F. *et al*, estudaram um outro marcador inflamatório, a proteína C reativa (PCR) verificando que esta estava fortemente relacionada com a gravidade da periodontite, podendo ser considerada como um marcador inflamatório das doenças periodontais, uma vez que, a valores mais elevados de PCR se associaram maiores profundidades de bolsa e maiores perdas de inserção clínica. (16)

Por outro lado, ao nível da DM1 verifica-se uma concentração sérica de TNF-  $\alpha$  aumentada. (15,23) Este aumento pode exacerbar a doença periodontal pré-existente devido a estimulação dos fibroblastos, que sintetizam enzimas que provocam a degradação da matriz, e da estimulação dos osteoclastos, que levam à reabsorção óssea ativa. (15,23) Por outro lado, num estudo realizado em 2020 por Keles S. *et al*, níveis elevados de TNF- $\alpha$  não foram associados à presença de DM1, mas sim as doenças periodontais pois níveis elevados de TNF-  $\alpha$  no FGC estavam relacionados com a inflamação gengival.(23)

Outro marcador que é secretado por várias células em resposta a estímulos inflamatórios e que apresenta um papel importante na quimiotaxia e ativação dos neutrófilos que consequentemente estão associados e implicados na patogénese da DM1 é a IL-8. (9)

Esta está envolvida na iniciação e amplificação da reação inflamatória aguda desempenhando um papel significativo na patogénese da periodontite em pacientes com DM1, especialmente naqueles com mau controlo metabólico. (9)

Linhartova PB. *et al*, demonstraram que pacientes diabéticos com periodontite também apresentaram níveis significativamente mais altos de IL-8 circulante do que indivíduos saudáveis com periodontite e em indivíduos sem DM1 e sem periodontite, sugerindo que a IL-8 apresenta um papel importante na patogénese de ambas as doenças, DM1 e doenças periodontais, podendo ser considerada. (9)

O aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ , foi associado, não só à patogénese das doenças periodontais, bem como da DM1 visto que, nesta última, têm a capacidade aumentar a resistência à insulina. (3,8,13–15)

### 5.5 IMPORTÂNCIA DO TRATAMENTO E CONTROLO DA DM1 NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS PERIODONTAIS

Assim como para qualquer doença, o controlo da DM1 é fundamental para prevenir futuras complicações tais como o desenvolvimento de doenças periodontais. (2,6,15) O controlo dos níveis de glicemia em jejum e hemoglobina glicosilada (HbA1c), apresentam um papel importante para controlar e evitar o aparecimento de doenças na cavidade oral, tendo em conta que níveis elevados desses dois fatores (glicemia em jejum e HbA1c) aumentam a suscetibilidade à doença periodontal, bem como a outras complicações sistémicas da DM1. (2,6,7,15) Foram vários os autores que comprovaram este facto, como por exemplo, Duque C. *et al*, que no seu estudo, comprovaram que crianças e adolescentes com um mau controlo glicémico, representado por maiores concentrações de HbA1c e maior glicemia de jejum, apresentaram maior frequência de desenvolvimento de gengivite quando comparados com o grupo diabético com um bom controlo glicémico. (15)

Outro estudo que comprovou a mesma teoria foi um realizado por Popławska-Kita A. *et al*. (12) Neste estudo, verificaram que pacientes que tinham DM1 não controlada, tinham maior probabilidade de apresentar periodontite do que os controlados. (12) Neste mesmo estudo também comprovaram que níveis elevados de HbA1c e glicemia em jejum eram prevalentes naqueles que não realizavam o controlo, não se verificando estes mesmos níveis elevados nos que o realizavam. (12) Outro dos fatores que comprovou que o controlo é fundamental em pacientes com DM1 foi o facto de que quem mantinha um monitoramento mais controlado, não apresentavam tanta perda de dentes nem tantos locais com bolsas (4-6 ou mais mm) quando comparados com os outros grupos, apresentando apenas sinais mais

leves, como é o caso de sangramento gengival após a sondagem, e a presença de placa supra e subgengival. (12)

Num estudo mais recente realizado em 2020 por Jensen E. *et al*, estes também verificaram os mesmos resultados pois em crianças com DM1 com um menor controlo metabólico da doença apresentavam um aumento de marcadores precoces de doenças periodontais. (24)

O nível da perda óssea também foi maior nos pacientes cuja DM1 não estava controlada como se verificou num estudo realizado por Ajita M. *et*, pois o número de locais com perda óssea > 15% em pacientes com DM1 mal controlada demonstrou ser 2 vezes superior quando comparados com os grupos de pacientes sem diabetes. (8)

Devido a todos estes fatores descritos pelos autores, o controlo e tratamento das doenças periodontais torna-se importante para evitar os piores cenários. As crianças e adolescentes diabéticos debatem-se assim, com um desafio constante no que toca ao controlo da glicose no sangue, visto que a quantidade de insulina está em constante mudança, uma vez que é influenciada pela dieta, atividade física, condição mental e estilo de vida do indivíduo em questão, levando a alterações súbitas que podem originar episódios de hipoglicemia e hiperglicemia, sendo muito importante o Médico Dentista estar atento. (6) É importante que este tenha conhecimento e consciência das características e complicações da DM1 e da influência que estas apresentam na saúde oral. (6)

Para que seja possível realizar um bom plano de tratamento, é fundamental que o Médico Dentista proceda a uma boa recolha da história clínica e que realize uma boa anamnese, recolhendo toda a informação, não só através dos pais, mas também junto dos Médicos que acompanham os pacientes com DM1. (6) Alguns fatores importantes a ter em atenção são o histórico de saúde, se os níveis de glicose se encontram normalizados, efeitos do stress nos pacientes, qualidade de vida e preocupações dos pais e dos filhos bem como, se for o caso, as causas que se associam a crises de hipoglicemia e hiperglicemia em situações anteriores. (6)

Assim sendo, é fundamental um bom controlo da DM1 e para que isto aconteça é indispensável uma boa comunicação entre o Médico Dentista e o Médico que acompanha o paciente com DM1 de modo a que seja possível saber a melhor maneira de como proceder

e ter conhecimento de todas as implicações clínicas que existem antes, durante e após o tratamento dentário. (6)

Em termos de tratamentos, para além de manter sempre um bom controlo dos níveis de glicemia em jejum e HbAc1 (2,6,7,15), o Médico Dentista deverá recorrer ao tratamento periodontal básico, uma vez que, este mostrou uma grande eficácia na diminuição da inflamação gengival em pacientes com DM1 como foi demonstrado num estudo realizado por Obradovic R. *et al.* (5) Estes verificaram ainda que a laserterapia de baixa intensidade (LLT) apresenta bons resultados como coadjuvante no tratamento periodontal visto que reduz a inflamação gengival em pacientes com DM1 e periodontite. (5)

## 6. Conclusão

Ao longo desta revisão integrativa os vários artigos analisados permitem concluir que a DM1 é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de doenças periodontais, apresentando um impacto negativo nas mesmas, uma vez que, se verificaram parâmetros gengivais e periodontais piores tais como maior inflamação, maior sangramento, maiores profundidades de bolsa, maiores níveis de perda de inserção clínica em pacientes com DM1 quando comparados com pacientes sistemicamente saudáveis. A hiperglicemia, que é uma das características da DM1, demonstrou ser o principal fator desencadeante para o desenvolvimento das doenças periodontais pois as alterações que provocam no organismo conduzem a degradação e destruição dos tecidos de suporte dos dentes.

O aumento de alguns marcadores inflamatórios tais como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MMPs foi encontrado e associado não só à patogénese das doenças periodontais bem como da DM1, o que demonstra que a DM1 e as doenças periodontais são duas doenças que partilham uma variedade de marcadores inflamatórios que podem ser considerados como biomarcadores do estado da doença permitindo um maior acompanhamento dos pacientes.

O controlo da DM1 também mostrou apresentar elevada importância pois pacientes com mau controlo metabólico demonstraram uma incidência maior de doenças periodontais, permitindo mostrar que é imprescindível um bom controlo desta doença e que isso só é possível se houver uma boa comunicação entre o Médico que acompanha o paciente com DM1 e o Médico Dentista. O Médico Dentista apresenta assim um papel predominante no tratamento da doença periodontal, bem como no alerta do doente para a importância do controlo da DM1.

## 7. Referências bibliográficas

1. Dicembrini I, Serni L, Monami M, Caliri M, Barbato L, Cairo F, et al. Type 1 diabetes and periodontitis: prevalence and periodontal destruction—a systematic review. Vol. 57, *Acta Diabetologica*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2020. p. 1405–12.
2. Novotna M, Podzimek S, Broukal Z, Lencova E, Duskova J. Periodontal Diseases and Dental Caries in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. Vol. 2015, *Mediators of Inflammation*. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
3. Wu YY, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. Vol. 7, *International journal of oral science*. 2015. p. 63–72.
4. Kumar M, Mishra L, Mohanty R, Nayak R. Diabetes and gum disease: The diabolic duo. Vol. 8, *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. Elsevier Ltd; 2014. p. 255–8.
5. Obradović R, Kesić L, Mihailović D, Jovanović G, Antić S, Brkić Z. Low-level lasers as an adjunct in periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2012 Sep 1;14(9):799–803.
6. Enrique B, Zangen D, Abedrahim W, Katz J. Type 1 diabetes mellitus (juvenile diabetes) - A review for the pediatric oral health provider. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2019 Oct 1;43(6):417–23.
7. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. Vol. 82, *Periodontology 2000*. Blackwell Munksgaard; 2020. p. 214–24.
8. Ajita M, Karan P, Vivek G, Anand MS, Anuj M. Periodontal disease and type 1 diabetes mellitus: Associations with glycemic control and complications: An Indian perspective. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2013 Apr;7(2):61–3.
9. Linhartova PB, Kavrikova D, Tomandlova M, Poskerova H, Rehka V, Dušek L, et al. Differences in interleukin-8 plasma levels between diabetic patients and healthy individuals independently on their periodontal status. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018 Oct 18;19(10).



10. Sridharan S, Sravani P, Satyanarayan A, Kiran /, Shetty V. Salivary Alkaline Phosphatase as a Noninvasive Marker 70. Vol. 41, The Journal of Clinical Pediatric Dentistry. 2017.
11. Daković D, Mileusnić I, Hajduković Z, Čakić S, Hadžić-Mihajlović M. Gingivitis i parodontopatija kod dece i adolescenata obolelih od dijabetesa melitusa tipa 1. Vojnosanitetski Pregled. 2015;72(3):265–73.
12. Popławska-Kita A, Siewko K, Szpak P, Król B, Telejko B, Klimiuk PA, et al. Association between type 1 diabetes and periodontal health. Advances in Medical Sciences. 2014 Mar 1;59(1):126–31.
13. Musiał M, Wiench R, Kolonko A, Choreża P, Świętochowska E, Niedzielski D, et al. Type 1 diabetic patients after simultaneous pancreas and kidney transplantation have less intense periodontal inflammation compared to kidney recipients treated with insulin. Annals of Transplantation. 2021;26.
14. Rapone B, Corsalini M, Converti I, Teresa Loverro M, Gnoni A, Trerotoli P, et al. Does periodontal inflammation affect type 1 diabetes in childhood and adolescence? A meta-analysis. Frontiers in Endocrinology. 2020 May 1;11.
15. Duque C, João MFD, Camargo GA da CG, Teixeira GS, Machado TS, Azevedo R de S, et al. Microbiological, lipid and immunological profiles in children with gingivitis and type 1 diabetes mellitus. Journal of Applied Oral Science. 2017 Mar 1;25(2):217–26.
16. Llambés F, Silvestre FJ, Hernández-Mijares A, Guiha R, Bau-Tista D, Caffesse R. Effect of periodontal disease and non surgical periodontal treatment on C-reactive protein. Evaluation of type 1 diabetic patients. Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal. 2012 Jul;17(4).
17. Sima C, Glogauer M. Diabetes mellitus and periodontal diseases. Current Diabetes Reports. 2013 Jun;13(3):445–52.
18. Al-Khabbaz AK, Al-Shammari KF, Hasan A, Abdul-Rasoul M. Periodontal health of children with type 1 diabetes mellitus in Kuwait: A case-control study. Medical Principles and Practice. 2013;22(2):144–9.

19. Yaacob M, Myo Han T, Dewi Ardini Y, Muhammad Ali S, Nurul Ashikin Taib M, Md Zain F, et al. ScienceDirect Periodontal diseases in children and adolescent with diabetes mellitus. Vol. 16, Materials Today: Proceedings. 2019.
20. Sun KT, Chen SC, Lin CL, Hsu JT, Chen IA, Wu IT, et al. The association between Type 1 diabetes mellitus and periodontal diseases. Journal of the Formosan Medical Association. 2019 Jun 1;118(6):1047–54.
21. Sereti M, Roy M, Zekeridou A, Gastaldi G, Giannopoulou C. Gingival crevicular fluid biomarkers in type 1 diabetes mellitus: A case–control study. Clinical and Experimental Dental Research. 2021 Apr 1;7(2):170–8.
22. P Pa Ap Pe Er R AL, Şurlin P, Oprea B, Mihaela Solomon S, Popa S georgiana, Moța M, et al. O OR RI IG GI IN NA Matrix metalloproteinase-7,-8,-9 and-13 in gingival tissue of patients with type 1 diabetes and periodontitis. Rom J Morphol Embryol [Internet]. 2014;55(3):1137–41.
23. Keles S, Anik A, Cevik O, Abas BI, Anik A. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-alpha in type 1 diabetic children with gingivitis. Clinical Oral Investigations. 2020 Oct 1;24(10):3623–31.
24. Jensen ED, Selway CA, Allen G, Bednarz J, Weyrich LS, Gue S, et al. Early markers of periodontal disease and altered oral microbiota are associated with glycemic control in children with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes. 2021 May 1;22(3):474–81.