

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade de Ciências de Saúde
Departamento de Odontologia



Trabalho de Conclusão de Curso

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS PERIODONTAIS E
CONTROLE GLICÊMICO EM ADULTOS COM E SEM DIABETES
MELLITUS TIPO 2: ESTUDO TRANSVERSAL.**

JOÃO GABRIEL JUCÁ CHERMONT

Brasília, 27 de Junho de 2024

JOÃO GABRIEL JUCÁ CHERMONT

ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS PERIODONTAIS E CONTROLE GLICÊMICO EM ADULTOS COM E SEM DIABETES MELLITUS TIPO 2: ESTUDO TRANSVERSAL.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Prof. Orientador: Profa. Dra. Bruna Frizon
Greggianin

Prof. Coorientador: Profa. Dra. Maria do Carmo
Machado Guimarães

Brasília, 2024
João Gabriel Jucá Chermont

Dedico este trabalho aos meus principais mestres de vida, meus pais, Jorge e Rita, pela paciência, apoio incondicional e por acreditarem em mim mesmo nos momentos mais difíceis. Sem vocês, nada disso seria possível. À todas minhas irmãs e irmãos por sempre me incentivarem e oferecerem suporte ao longo desta jornada. Aos meus parceiros de graduação, e amigos do “Grupo Certo” por todas as vivências, e por tornarem a caminhada mais leve e divertida. Às minhas orientadoras Profa. Dra. Bruna Frizon Greggianin e Profa. Dra. Maria do Carmo Machado Guimarães por todo o conhecimento transmitido durante minha graduação, pela paciência, apoio e oportunidade de desenvolver esta pesquisa. Com gratidão, dedico à Deus por me guiar e permitir que atingisse meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela vida, saúde e força para ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

À minha família, principalmente aos meus pais, Jorge e Rita, que sempre estiveram ao meu lado me incentivando a não desistir e sempre procurar o melhor. Sou grato pela confiança e pelo amor incondicional que ultrapassaram todas as dificuldades encontradas no caminho.

Às minhas irmãs, Jordana, Julie, Leticia e Laís, e meus irmãos Leonardo, Thiago, por proporcionar a melhor rede de apoio possível

Aos meus amigos e companheiros de graduação, Bruna, Celine, Amanda, José Eugênio, Natália, Marina, Danile, Leticia, Matheus, Sheida por todos os momentos que dividimos juntos, por todo apoio ao longo do curso, materiais de estudo e por todas as risadas compartilhadas.

Às minhas orientadoras Bruna Frizon Greggianin e Maria do Carmo Machado Guimarães, que me guiaram neste trabalho, muito obrigado por todo o tempo e empenho dedicado a ele.

À minha banca, Rodrigo Antônio de Medeiros, Valéria Martins de Araújo Carneiro e Vanessa Reinaldo Carvalho, por terem aceitado o convite, e por engrandecer este trabalho com seus comentários.

A todos meus professores e pacientes ao longo da graduação, somente com vocês o meu sonho de me tornar um cirurgião-dentista foi possível. Obrigado!

RESUMO

A relação bidirecional entre diabetes mellitus tipo 2 e periodontite tem sido extensivamente investigada sendo o diabetes um fator de risco estabelecido para a periodontite, aumentando a sua prevalência, gravidade e progressão. O objetivo do estudo é avaliar se a gravidade das condições periodontais prediz os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e resistência à insulina (HOMA-IR), em um grupo de adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (n=83) e sem DM2 (n=89). Foi realizada avaliação periodontal através de profundidade de sondagem (PS), sangramento à sondagem e nível de inserção clínico (6 sítios por dente, boca inteira), cálculo do PISA (área periodontal inflamada), exames antropométricos e sanguíneos. Estatísticas descritivas e teste T de Student e qui-quadrado foram realizados para comparação entre os grupos com e sem DM2, bem como análise de regressão linear múltipla para predição de HbA1c pela gravidade periodontal, controlando para possíveis confundidores e modificadores de efeito (ex. idade, índice de massa corporal, proteína C reativa, tempo de diagnóstico de DM2). Os resultados demonstraram que a média de PS ($R^2=0,424$, $\beta=0,71$; $p=0,010$) e o número de anos com diagnóstico de DM2 ($\beta=0,15$; $p<0,001$) estiveram associados com os níveis de HbA1c na amostra total, porém sem associação significativa quando o desfecho foi HOMA-IR ($p>0,05$). A regressão realizada no grupo DM2 demonstrou que apenas o tempo de diagnóstico de DM2 esteve associado com HbA1c ($R^2=0,184$; $\beta=0,10$; $p=0,006$). Conclui-se que a gravidade da condição inflamatória periodontal, medida pela PS, esteve significativamente associada aos níveis de HbA1c em adultos, independentemente da presença de DM2. Além disso, o tempo de diagnóstico de DM2 demonstrou ser um preditor importante dos níveis de HbA1c em adultos com DM2. Esses resultados destacam a bidirecionalidade da associação e a importância da saúde periodontal no controle glicêmico em adultos.

Palavras-chave: Bolsa periodontal; Hemoglobina glicada; Diabetes Mellitus Tipo 2.

ABSTRACT

The bidirectional relationship between type 2 diabetes mellitus and periodontitis has been extensively investigated, with diabetes being an established risk factor for periodontitis, increasing its prevalence, severity and progression. The objective of the study is to evaluate whether the severity of periodontal conditions predicts glycated hemoglobin (HbA1c) and insulin resistance (HOMA-IR) levels in a group of adults with type 2 diabetes mellitus (DM2) (n=83) and without DM2 (n=89). Periodontal assessment was carried out using probing depth (PS), bleeding on probing and clinical attachment level (6 sites per tooth, entire mouth), PISA calculation (inflamed periodontal area), anthropometric and blood tests. Descriptive statistics and Student's T test and chi-square were performed to compare groups with and without DM2, as well as multiple linear regression analysis to predict HbA1c by periodontal severity, controlling for possible confounders and effect modifiers (e.g. age, body mass index, C-reactive protein, time since DM2 diagnosis). The results demonstrated that the mean PS ($R^2=0.424$, $\beta=0.71$; $p=0.010$) and the number of years diagnosed with DM2 ($\beta=0.15$; $p<0.001$) were associated with HbA1c levels in the full sample, but without a significant association when the outcome was HOMA-IR ($p>0.05$). The regression performed in the DM2 group demonstrated that only the time since DM2 diagnosis was associated with HbA1c ($R^2=0.184$; $\beta=0.10$; $p=0.006$). It is concluded that the severity of the periodontal inflammatory condition, measured by PS, was significantly associated with HbA1c levels in adults, regardless of the presence of DM2. Furthermore, the time since DM2 diagnosis has been shown to be an important predictor of HbA1c levels in adults with DM2. These results highlight the bidirectionality of the association and the importance of periodontal health in glycemic control in adults.

Keywords: Periodontal Pocket; Glycated Hemoglobin; Diabetes Mellitus, Type 2

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. Materiais e métodos	9
2.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA E RECRUTAMENTO.....	9
2.2 COLETA DE DADOS.....	10
2.3 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS, EXAMES SANGUÍNEOS E DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2	10
2.4 EXAME CLÍNICO PERIODONTAL	11
2.5 DESFECHOS.....	12
2.6 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	12
2.7 ANÁLISE DOS DADOS	13
3. RESULTADOS	14
4. DISCUSSÃO	21
5. CONCLUSÃO	26
6. REFERÊNCIAS	27
ANEXO 01	31
ANEXO 02	33
APÊNDICE 01	34

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus é uma doença crônica metabólica que afeta 537 milhões (10.7%) de adultos no mundo, com uma projeção de 783 milhões em 2045 [1]. Esta doença apresenta como característica a hiperglicemia crônica em função da secreção de insulina deficiente e/ou da ação da insulina prejudicada [2]. Quando não controlada, o diabetes pode levar a morbidades macro e microvasculares a longo prazo, sendo uma das 10 maiores causas de mortalidade mundial [3]. A forma mais prevalente da doença é o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), compreendendo 90% de todos os casos. Esta forma resulta em uma disfunção celular progressiva com piora da secreção de insulina, frequentemente associada a resistência à insulina, uma condição patológica na qual a insulina se torna menos efetiva em reduzir a glicose sanguínea [4,5]. A inflamação provavelmente desempenha um papel crucial no início e na progressão da resistência à insulina e da disfunção das células β pancreáticas, ligando assim o diabetes a várias condições coexistentes relacionadas à inflamação. Por outro lado, condições que promovem uma inflamação sistêmica de baixo grau podem influenciar o desenvolvimento e o controle do diabetes. [6]

A periodontite por sua vez é um processo inflamatório crônico multifatorial dos tecidos de suporte do dente induzida por um biofilme oral disbiótico e mediada por uma resposta imune inflamatória crônica sem resolução [7]. Quando não tratada, a periodontite pode levar a uma destruição progressiva do tecido periodontal, com perda de inserção periodontal, reabsorção óssea alveolar e, finalmente, perda dentária [8–10]. Em função da relação do microbioma oral disbiótico com o microbioma sistêmico, a periodontite também pode afetar a saúde sistêmica de um indivíduo, tendo influência em doenças como diabetes, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica.

A relação bidirecional entre DM2 e periodontite tem sido extensivamente investigada [11–13], sendo o diabetes um fator de risco há muito estabelecido para a periodontite [11], aumentando a sua prevalência, gravidade e progressão [14–16]. A hiperglicemia decorrente do diabetes mellitus, e os produtos finais da glicação avançada (AGEs) afetam a estabilidade do colágeno, a integridade vascular e a função de células como leucócitos, fibroblastos e osteoclastos. Os AGEs agregam receptores de macrófagos e monócitos e estimulam a liberação de citocinas pró-inflamatórias e alteração na relação RANK/OPG, o que provoca um aumento na susceptibilidade às doenças periodontais [17]. Por outro lado, o aumento de citocinas

pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-1, decorrente da periodontite, pode alterar o metabolismo lipídico e glicídico, podendo assim induzir resistência à insulina, sendo a terapia periodontal notadamente importante na redução da hemoglobina glicada (HbA1c) [18,19].

O controle glicêmico, normalmente é avaliado através da medição da porcentagem de HbA1c, e o modelo que utiliza a medição de resistência à insulina mais fácil e difundido é o HOMA-IR, no qual descreve a homeostase glicose-insulina por meio de uma equação simples, utilizando glicose e insulina em jejum [20]. O aumento da produção de citocinas inflamatórias na periodontite agrava a resistência à insulina, afetando assim o controle glicêmico e as complicações diabéticas [12]. De acordo com o modelo biológico para a plausibilidade da periodontite como um fator de risco para outras doenças, quanto mais significativa a quantidade de tecido periodontal inflamado, maiores as chances de a periodontite provocar bacteremia e resposta inflamatória sistêmica [17].

A presença de profundidade de bolsa periodontal ≥ 4 mm com perda óssea alveolar e sangramento à sondagem no exame periodontal denota uma instabilidade periodontal, com aumento da probabilidade de progressão de perda óssea ao longo do tempo [21]. Dentro da bolsa periodontal, o biofilme subgingival forma numerosas microúlceras na superfície do epitélio [22]. Como a inflamação periodontal é causada por um desafio microbiológico nas bolsas periodontais, a avaliação da área total da bolsa periodontal pode informar o impacto total de tecido periodontal inflamado no indivíduo. Nesse sentido, a utilização do índice PISA (*Periodontal Inflamed Surface Area* – Área de superfície periodontal inflamada) reflete a área de superfície periodontal inflamada em milímetros quadrados, e pode quantificar a carga inflamatória imposta pela periodontite [23].

Dessa forma, com base na inter-relação entre a periodontite, resistência à insulina e o DM2, este estudo teve como objetivo analisar se parâmetros clínicos periodontais e o índice PISA estão associados com o controle glicêmico, através das medidas de hemoglobina glicada e resistência à insulina (HOMA-IR), em adultos com e sem DM2.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa foi financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), número 408020/2021-0.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (número de aprovação 87962818.4.0000.0030). Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram obtidos de todos os participantes incluídos no estudo (Anexo 01).

A amostra da pesquisa foi por conveniência e seguiu as diretrizes resumidas no STROBE Statement—Checklist de itens que devem ser incluídos em relatos de estudos transversais (Anexo 02).

2.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA E RECRUTAMENTO

O exame clínico odontológico e as medidas antropométricas foram realizadas na Clínica Odontológica do Hospital Universitário de Brasília (HUB)/UnB, Brasília, Brasil, e a coleta e análise dos exames sanguíneos foi realizada no laboratório de análises clínicas do HUB, no período de março de 2023 a novembro de 2023. Cento e oitenta e nove participantes foram avaliados para o estudo, 172 foram incluídos e 17 não preencheram os critérios de inclusão (Apêndice 01).

Foram incluídos participantes acima de 30 anos, dentados, com e sem diagnóstico médico de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Foram excluídos indivíduos que realizaram tratamento periodontal prévio nos últimos 12 meses; uso continuado de antimicrobianos, imunomoduladores ou antiinflamatórios nos últimos 12 meses; indivíduos com diagnóstico médico de diabetes mellitus tipo 1; paciente transplantados; indivíduos com histórico de epilepsia, síndrome de Sjogren, lúpus, doença de Crohn, HIV, doença celíaca, gestantes ou lactantes; etnias indígenas e indivíduos em tratamento radioterápico de cabeça e pescoço ou tratamento quimioterápico que precedesse 3 meses ao estudo. Além disso, foram excluídas pessoas com deficiências físicas que impedissem a aferição da altura/peso e circunferência de cintura em pé, tais quais paralisia cerebral, paraplegia e tetraplegia.

2.2 COLETA DE DADOS

Após a inclusão do participante no estudo, uma entrevista dialogada foi realizada para coletar dados sociodemográficos, hábitos comportamentais e história médica foram coletados por examinadores treinados e inseridos em um banco de dados em forma de planilha. Foi considerado não fumante, indivíduo que nunca fumou ou parou de fumar há mais de cinco anos.

2.3 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS, EXAMES SANGUÍNEOS E DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Primeiramente foi realizada a coleta das amostras de sangue periférico para análise laboratorial de hemograma completo, lipidograma, PCR, glicemia e insulina em jejum, hemoglobina glicada HbA1C (método HPLC-A1C) por meio de parceria com o laboratório de análises clínicas Sabin, de todos os participantes do estudo. Peso foi aferido utilizando uma balança calibrada e a altura foi medida com fita métrica. O índice de Massa Corporal (IMC) foi mensurado através da divisão do peso pela altura ao quadrado.

O diagnóstico de DM2 foi realizado pela equipe médica do Hospital Universitário de Brasília (HUB), de acordo com os seguintes critérios de definição: glicemia em jejum ≥ 126 mg/Dl ou HbA1c $\geq 6.5\%$ (Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023) [24].

2.4 EXAME CLÍNICO PERIODONTAL

Os exames clínicos periodontais foram realizados por examinadores previamente treinados, registrando-se os seguintes parâmetros clínicos: sangramento à sondagem, profundidade de sondagem, recessão gengival, nível de inserção clínica, em seis sítios por dente, em todos os dentes presentes em boca (exceto terceiros molares) com auxílio de uma sonda periodontal Michigan O com marcações de Williams (Hu-Friedy MFG. Co. Inc., Chicago, IL, EUA). O número de dentes remanescentes foi contado através de inspeção visual. A perda de inserção clínica foi definida como a distância da junção amelocementária até o fundo da bolsa/sulco, e calculada como a soma matemática das medidas de profundidade de sondagem e recessão gengival. As medidas foram feitas em milímetros e arredondadas para o milímetro superior mais próximo. O sangramento à sondagem foi registrado como presente ou ausente dentro de 30 segundos de sondagem em seis sítios por dente. Também foram realizados exames radiográficos panorâmicos complementares, e série periapical completa de cada paciente quando clinicamente indicado. Para esta avaliação, os examinadores foram treinados e calibrados. Somente examinadores com índices Kappa inter e intraexaminadores $> 0,7$ puderam realizar exames odontológicos. A partir do exame periodontal, os parâmetros avaliados foram inseridos em uma planilha excel com uma fórmula para cálculo da área de superfície periodontal inflamada (PISA – Periodontal Inflamed Surface Area), de acordo com Nesse et al., 2008, cujo resultado foi dado em milímetros quadrados. Esta planilha pode ser acessada em http://www.parsprototo.info/docs/PISA_CAL.xls e é gratuita para uso. O PISA é calculado com esta planilha por meio das seguintes etapas:

- 1- Depois de preencher as medições de profundidade de sondagem em seis locais, o computador calcula a média de profundidade de sondagem para cada dente específico
- 2- A média da profundidade de sondagem do dente é inserida em uma fórmula que traduz este dado linear em um dado de área de superfície epitelial periodontal (PESA) para aquele dente específico [25]. O PESA para um dente específico é a área da superfície radicular desse dente (em mm²) que é coberto por epitélio de bolsa.
- 3- O PESA pode consistir em epitélio de bolsa não inflamado que não representa uma carga inflamatória, caso não apresente sangramento a

sondagem. Uma vez que apresente sangramento, o dado do PESA quantifica a área como PISA (superfície periodontal inflamada). O PESA para um determinado dente é subsequentemente multiplicado pela proporção de locais ao redor do dente que foram afetados pelo sangramento a sondagem. Se caso cinco de um máximo de seis locais apresentassem sangramento a sondagem, o PESA desse dente específico seria multiplicado por 5/6, resultando assim na área de superfície periodontal inflamada (PISA), para aquele dente específico.

- 4- A soma dos PISAs em torno de cada dente individual é calculada, totalizando o PISA total na boca do paciente.

2.5 DESFECHOS

O desfecho primário foram as concentrações nos níveis sanguíneos de HbA1c. Também foi avaliado o desfecho de resistência à insulina, através do índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*), que utiliza os dados de glicemia e insulina basais [26].

2.6 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

O macroprojeto de pesquisa e extensão “Atendimento Periodontal a pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo II” é um estudo de coorte com amostra de conveniência, consistindo em pacientes atendidos no Hospital Universitário de Brasília (HUB/EBSERH). Um cálculo amostral foi realizado utilizando uma taxa de 2:1 DM x sem DM (diferença de prevalência do desfecho entre expostos e não expostos=15%, 95% alfa, 80% beta + 30% de perdas), totalizando um número amostral de 170 pacientes a serem recrutados para o desfecho principal de cárie radicular. No momento da análise dos dados, mais dois pacientes haviam sido incluídos para esta análise transversal, totalizando 172 participantes de pesquisa.

2.7 ANÁLISE DOS DADOS

As análises estatísticas foram realizadas no software JAMOVI (V.2.3.28) e o nível de significância foi determinado em 5%. Todas as variáveis foram testadas quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis sociodemográficas e fumo (categóricas) foram analisadas utilizando-se o teste do qui-quadrado. Variáveis contínuas foram analisadas utilizando-se o teste T de Student para amostras independentes.

Para as estatísticas descritivas, média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo para variáveis numéricas e frequências para variáveis categóricas foram calculadas. Sangramento à sondagem foi expresso como porcentagem de sítios positivos, e Profundidade de Sondagem (PS), Nível Clínico de Inserção (NIC) e número de dentes foram reportados com valores médios e com proporções de sítios com $PS \geq 4\text{mm}$, $PS \geq 6\text{mm}$, $NIC \geq 3\text{mm}$ e $NIC \geq 5\text{mm}$ para a amostra. O índice PISA foi calculado usando o modelo disponível em www.parsprototo.info website [23].

Foi realizada análise de regressão linear múltipla em dois modelos. O primeiro modelo contou com a HbA1C sendo a variável dependente, e as seguintes variáveis preditoras: idade, IMC, quantidade de dentes em boca, média de sangramento a sondagem, média de profundidade de sondagem, média do nível de inserção clínica, PISA, tempo de diagnóstico do diabetes, PCR (Proteína C Reativa). O segundo modelo contou com o índice HOMA-IR sendo a variável dependente, tendo as mesmas variáveis preditoras do primeiro modelo.

3. RESULTADOS

Foram analisados um total de 172 pacientes, sendo 83 portadores de diabetes mellitus tipo 2, e 89 sem diagnóstico de diabetes. A média de idade da amostra total foi de 53,8 anos. O índice de massa corporal (IMC) médio do grupo com DM2 foi de 31, o que o confere característica de obesidade de acordo com a Organização Mundial da Saúde (obesidade- IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$). Quanto ao grupo sem diabetes, o IMC médio foi de 27,5, o que configura sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m^2). Além das variáveis glicose em jejum, insulina, hemoglobina glicada, HOMA-IR, houve diferença estatisticamente significativa na comparação do grupo com e sem DM2 em relação à idade, IMC, colesterol HDL, triglicerídeos, PCR. A comparação entre as características demográficas, fumo, antropométricas e sorológicas de pacientes com e sem DM2 estão descritas na tabela 1.

Tabela 1- Características sociodemográficas, antropométricas, comportamentais e sorológicas da amostra de acordo com o diagnóstico médico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) Média \pm Desvio-padrão

	Sem DM2 (n=89)	Com DM2 (n=83)	Valor de p
Idade - anos	51,80 \pm 11,38	55,89 \pm 10,92	0,018*
Sexo- n° (%) F-feminino M-masculino	60 (34,9%) F 29 (16,9%) M	52 (30,2%) F 31 (18,0%) M	0,512
Nível Socioeconômico n° (%)	23 (25,8%): Fundamental completo 36 (40,5%): Médio completo/ incompleto 30 (33,7%): Superior	28 (33,7%): Fundamental completo 32 (38,6%): Médio completo/ incompleto 23 (27,7%): Superior	0,210
Frequência de escovação n° (%)	8 (9%): 1x/ dia 81 (91%): 2x/ dia	9 (10,8%): 1x/ dia 74 (89,2%): 2x/ dia	0,684
Fumo n° (%)	7 (7,9%): Sim 65 (73%): Não 17 (19,1%): Ex-fumante	8 (9,6%): Sim 48 (57,9%): Não 27 (32,5%): Ex-fumante	0,096
Número de anos com diagnóstico de DM2 n° (%)	-	5 (6%): até 1 ano 34 (41%): entre 2 e 9 anos 44 (53%): 10 anos ou mais	-
Faz controle do DM2 com médico? n° (%)	-	8 (9,6%): Não 75 (90,4%): Sim	-
IMC	27,50 \pm 5,76	31,00 \pm 7,69	0,001*
Glicose jejum (mg/dL)	97,38 \pm 11,26	152,01 \pm 65,99	<0,001*

Continuação			
Tabela 1- Características sociodemográficas, antropométricas, comportamentais e sorológicas da amostra de acordo com o diagnóstico médico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) Média ± Desvio-padrão			
	Sem DM2 (n=89)	Com DM2 (n=83)	Valor de p
HbA1c (%)	5,54±0,45	7,87±1,86	<0,001*
Uréia (mg/dL)	31,02±9,98	33,96±12,97	0,099
Creatinina (mg/dL)	0,90±0,19	0,93±0,34	0,427
Colesterol Total (mg/dL)	197,56±38,23	191,36±47,67	0,350
Colesterol HDL (mg/dL)	53,20±12,46	45,72±8,83	<0,001*
Colesterol LDL (mg/dL)	117,62±34,49	111,97±37,99	0,318
Triglicerídeos (mg/dL)	132,40±71,20	165,02±81,20	0,006*
PCR (mg/dL)	0,34±0,46	0,56±0,60	0,007*
Insulina (UI/mL)	13,17±10,88	29,22±32,08	<0,001*
HOMA-IR	3,21±2,73	11,44±17,32	<0,001*

Diferença intergrupo teste T Student ou Qui-quadrado * = $p < 0,05$

Pacientes diabéticos possuem menor número de dentes em boca, maior média de profundidade de sondagem (PS), proporção (Prop) de PS maior ou igual a 6mm, média de nível de inserção clínica (NIC), proporção (Prop) de NIC maior ou igual a 3mm e maior ou igual a 6mm, sangramento à sondagem (SS) e maior média de PISA comparado aos pacientes sem diagnóstico de DM2 (Tabela 2).

Tabela 2- Características periodontais da amostra de acordo com o diagnóstico médico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) Média ± Desvio-Padrão			
	Sem DM2 (n=89)	Com DM2 (n=83)	Valor de p
Número dentes (com 3º molares)	23,29±6,56	19,84±7,16	0,01*
PS média (mm)	2,14±0,40	2,35±0,69	0,016*
Prop_PS ≥ 4mm	5,52±9,29	8,57±14,03	0,093
Prop_PS ≥ 6mm	0,818±2,14	2,08±5,56	0,049*
NIC média (mm)	1,07±1,04	1,70±1,79	0,005*
Prop_NIC ≥ 3mm	27,046±23,25	35,07±26,78	0,037*
Prop_NIC ≥ 5mm	7,773±11,38	14,57±21,47	0,010*
SS (%)	22,3±22,3	29,6±24,1	0,041*
PISA (mm²)	109,25±179,50	219,60±364,38	0,013*

Diferença intergrupo teste T Student.* = $p < 0,05$

Três modelos de regressão linear múltipla foram construídos para o desfecho HbA1c e para o desfecho HOMA-IR, com as variáveis preditoras que deram significância na comparação entre os grupos com e sem DM2, e que possuem plausibilidade biológica na associação com os desfechos, sendo elas idade, IMC, número de dentes em boca, média de SS, média de PS, média de NIC, índice PISA, tempo de diagnóstico de DM2 e PCR.

O primeiro modelo de regressão linear múltipla foi construído para o desfecho HbA1c (Tabela 3A) e um segundo modelo para o desfecho HOMA-IR (Tabela 3B) avaliando-se todos os pacientes da pesquisa (n=172) (Tabela 3). Apenas as variáveis “média de PS” e “tempo de diagnóstico de DM2” estiveram associadas com os níveis de HbA1c ($R^2=0,424$, $p=0,01$; $p<0.001$). O gráfico 01 (dispersão) demonstra a tendência de aumento da profundidade de sondagem com o aumento da hemoglobina glicada.

Tabela 3- Modelo de regressão linear múltipla na amostra de pacientes com e sem DM2 (N= 172)
Tabela 3A- Desfecho HbA1c

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	t	p
Intercepto	3.20954	1.40222	2.2889	0.024
Idade	9.50e-4	0.01333	0.0713	0.943
Antropométrico_IMC	0.02444	0.01751	1.3957	0.165
Quantos dentes em boca (conte terceiros molares)?	0.01042	0.02275	0.4578	0.648
Média de SS	0.00312	0.00631	0.4948	0.622
Média de PS	0.71897	0.27694	2.5962	0.010*
Média de NIC	0.07459	0.11182	0.6671	0.506
PISAm ²	-0.00113	6.43e-4	1.7555	0.081
Se tem diabetes, há quanto tempo tem esse diagnóstico (anos)?	0.15765	0.01802	8.7507	<.001*
proteína_C_reativa_prova_inflamatória_mg.dL	0.06434	0.23596	0.2727	0.786

R= 0.651. $R^2= 0.424$.

SS: sangramento a sondagem, PS: profundidade de sondagem, NIC: nível de inserção clínica, PISA mm²: área de superfície periodontal inflamada em milímetros.

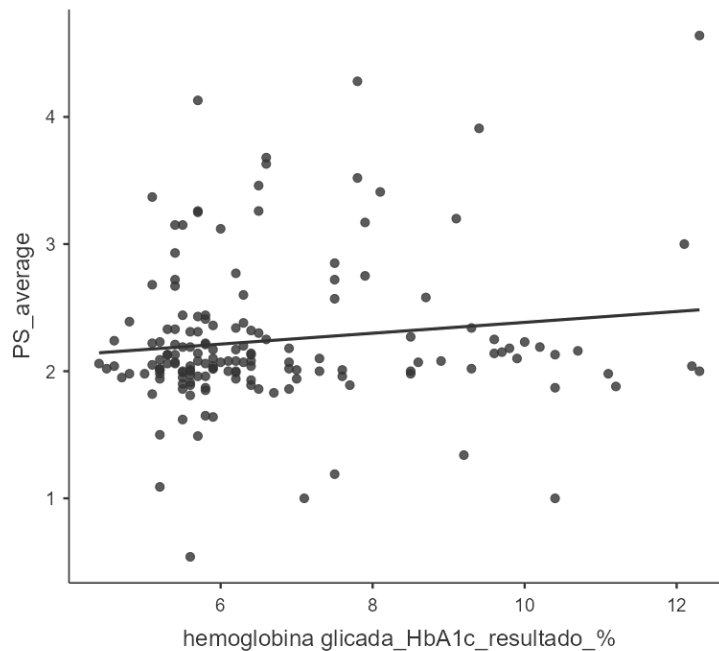


Figura 1- Gráfico 01- Gráfico de dispersão demonstrando tendência de aumento da média da profundidade de sondagem com o aumento da HbA1c na amostra completa

Tabela 3- Modelo de regressão linear múltipla na amostra de pacientes com e sem DM2 (N= 172)
Tabela 3B- Desfecho HOMA-IR

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	t	p
Intercepto	-8.81054	11.94059	0.73786	0.462
Idade	0.06586	0.11245	0.58566	0.559
Antropométrico_IMC	0.20921	0.14959	1.39852	0.164
Quantos dentes em boca (conte terceiros molares)?	-0.00450	0.19601	0.02298	0.982
Média de SS	0.01949	0.05417	0.35982	0.720
Média de PS	0.86426	2.39729	0.36051	0.719
Média de NIC	0.78819	0.97424	0.80903	0.420
PISAm ²	-3.99e-5	0.00560	0.00712	0.994
Se tem diabetes, há quanto tempo tem esse diagnóstico (anos)?	0.58541	0.15801	3.70477	< .001*
proteína_C_reativa_prova_inflamatória_mg.dL	0.29491	1.90729	0.15462	0.877

R= 0.396. R²= 0.157.

SS: sangramento a sondagem, PS: profundidade de sondagem, NIC: nível de inserção clínica, PISA mm²: área de superfície periodontal inflamada em milímetros.

O segundo modelo de regressão linear múltipla (Tabela 4) considerou apenas a população diabética DM2 (N=83). Os resultados mostraram que o tempo de diagnóstico de DM2 esteve associado aos níveis de HbA1c ($R^2=0,184$, $p=0,006$).

Tabela 4- Modelo de regressão linear múltipla na amostra de pacientes com DM2 (N= 83)
Tabela 4A- Desfecho HbA1c

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	t	p
Intercepto	6.12610	2.9682	2.0639	0.043
Idade	-0.02229	0.0308	0.7230	0.473
Antropométrico_IMC	0.00331	0.0332	0.0997	0.921
Quantos dentes em boca (conte terceiros molares)?	0.01571	0.0474	0.3314	0.741
Média de SS	0.01210	0.0129	0.9359	0.353
Média de PS	0.66543	0.4410	1.5089	0.137
Média de NIC	0.05813	0.1867	0.3114	0.757
PISAm ²	-0.00188	9.88e-4	1.9012	0.062
Se tem diabetes, há quanto tempo tem esse diagnóstico (anos)?	0.10629	0.0370	2.8735	0.006*
proteína_C_reativa_prova_inflamatória_mg.dL	-0.21270	0.4390	0.4846	0.630

R= 0.429. $R^2= 0.184$

Tabela 4- Modelo de regressão linear múltipla na amostra de pacientes com DM2 (N= 83)
Tabela 4B- Desfecho HOMA-IR

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	t	p
Intercepto	-18.05707	27.94916	0.6461	0.521
Idade	0.16530	0.29656	0.5574	0.579
Antropométrico_IMC	0.20304	0.33001	0.6152	0.541
Quantos dentes em boca (conte terceiros molares)?	0.19710	0.46083	0.4277	0.670
BOP_average	0.04945	0.12500	0.3956	0.694
PS_average	1.13146	4.36525	0.2592	0.796
NIC_average	1.28048	1.84515	0.6940	0.490
PISAm ²	-0.00254	0.00982	0.2590	0.797

Tabela 4- Modelo de regressão linear múltipla na amostra de pacientes com DM2 (N= 83)
Tabela 4B- Desfecho HOMA-IR

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	t	p
Se tem diabetes, há quanto tempo tem esse diagnóstico (anos)?	0.45392	0.38333	1.1842	0.241
proteína_C_reativa_prova_inflamatória_mg.dL	0.18688	4.07546	0.0459	0.964

R= 0.263. R²= 0.069

O terceiro modelo de regressão linear múltipla avaliou os adultos sem o diagnóstico de DM2 (N=89). Para o desfecho HbA1c, o IMC foi estatisticamente associado (R²=0,164, p=0,023), e para o desfecho HOMA-IR, além do IMC (R²=0,190, p=0,016), o número de dentes presente em boca também esteve associado (R²=0,190, p=0,030) (Tabela 5).

Tabela 5- Modelo de regressão linear múltipla na amostra de pacientes sem DM2 (N= 89)
Tabela 5A- Desfecho HbA1c

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	t	p
Intercepto	4.38963	0.65402	6.712	< .001
Idade	0.00895	0.00548	1.632	0.107
Antropométrico_IMC	0.02012	0.00865	2.327	0.023*
Quantos dentes em boca (conte terceiros molares)?	0.01030	0.00963	1.069	0.289
Média de SS	-7.72e-4	0.00287	0.269	0.789
Média de PS	-0.10694	0.17749	0.602	0.549
Média de NIC	0.01562	0.06610	0.236	0.814
PISA mm ²	4.69e-4	4.90e-4	0.956	0.342
Se tem diabetes, há quanto tempo tem esse diagnóstico (anos)?	0.04041	0.02315	1.746	0.085
proteína_C_reativa_prova_inflamatória_mg.dL	0.07877	0.11123	0.708	0.481

R= 0.405 R²= 0.164

Tabela 5- Modelo de regressão linear múltipla na amostra de pacientes sem DM2 (N= 89)
Tabela 5B- Desfecho HOMA-IR

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	t	p
Intercepto	6.28506	3.81055	1.649	0.103
Idade	-0.02472	0.03173	0.779	0.438
Antropométrico_IMC	0.12443	0.05040	2.469	0.016*
Quantos dentes em boca (conte terceiros molares)?	-0.12690	0.05733	2.213	0.030*
Média de SS	-0.01772	0.01703	1.040	0.302
Média de PS	-0.82802	1.01946	0.812	0.419
Média de NIC	-0.18323	0.39336	0.466	0.643
PISAm ²	0.00186	0.00290	0.642	0.523
Se tem diabetes, há quanto tempo tem esse diagnóstico (anos)?	-0.11195	0.13872	0.807	0.422
proteína_C_reativa_prova_inflamatória_mg.dL	-0.35702	0.61673	0.579	0.564

R= 0.436 R²= 0.190

4. DISCUSSÃO

O presente estudo transversal foi conduzido a fim de investigar a associação entre a gravidade da condição periodontal e os níveis de HbA1c e resistência à insulina (HOMA-IR) de adultos com e sem diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Em relação à avaliação da condição periodontal, foram utilizados parâmetros de média e proporções de profundidade de sondagem (PS), Nível de Inserção Clínico (NIC), Sangramento à Sondagem (SS) dos participantes, além do cálculo de superfície periodontal inflamada (PISA). Neste estudo, uma diferença significativa foi encontrada nestes parâmetros periodontais comparando diabéticos e não diabéticos (Tabela 2). O grupo de diabéticos apresentou as piores condições periodontais. Estes achados estão de acordo com Rahim et al., 2021 [27] que realizaram um estudo transversal com 144 participantes divididos em grupo de não diabéticos e diabéticos tipo 2 controlados e não controlados, e encontraram que não diabéticos possuíam mais dentes em boca, menores PS e menores NIC que os grupos de diabéticos, independentemente de estarem controlados ou não. Tomados em conjunto, os resultados obtidos neste estudo quanto aos parâmetros periodontais, corroboram os resultados de revisões sistemáticas que evidenciam que indivíduos com diabetes apresentam piores condições periodontais, refletidos em bolsas periodontais mais profundas, maiores perdas de inserção periodontal, e maior quantidade de dentes perdidos, em relação a indivíduos não diabéticos. [11,13]

Uma forma de avaliar a gravidade da condição periodontal é através da área da ferida periodontal, o índice PISA. Acredita-se que a carga inflamatória imposta pela periodontite, que consiste em bactérias e mediadores inflamatórios que entram na circulação sistêmica, esteja relacionada à quantidade de tecido periodontal inflamado. Quanto maior a quantidade de tecido periodontal inflamado, maior seria a quantidade e a chance de bactérias e mediadores inflamatórios da bolsa periodontal entrarem na circulação sistêmica, causando assim alterações como resistência à insulina e efeitos negativos no controle glicêmico. No presente estudo, o PISA foi avaliado, porém, diferentemente dos achados obtidos em estudos realizados no Japão [22], Curaçao [28], Índia [25] e Itália [29], não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa do PISA como preditor de hemoglobina glicada e resistência à insulina. Até o momento, não foi encontrado na literatura nenhum estudo que avaliasse a relação do PISA com resistência à insulina. Uma possível explicação para essa

ausência de associação pode ser atribuída ao valor médio da superfície periodontal inflamada dos participantes com diabetes mellitus tipo 2 em nosso estudo. Em estudos onde foi encontrada associação estatisticamente significativa para PISA e HbA1c, o valor médio desse parâmetro periodontal foi consideravelmente maior quando comparado aos da nossa amostra, onde indivíduos com DM2 no estudo de Anil et al. apresentaram média de PISA de $1506,5 \pm 805,76$ mm² e Romano et al. de $1204,1 \pm 507,7$ [25,36]. Milanese et al., 2022 [30] avaliaram pacientes com Síndrome Metabólica e encontraram um PISA entre $757,10 (\pm 55,66)$ mm² e $831,17 (\pm 65,21)$ mm² nesta população. No presente estudo, o PISA calculado foi de $109,25$ mm² e $219,60$ mm² para não diabéticos e diabéticos, respectivamente, com PISA estatisticamente superior nos diabéticos. Estes valores considerados baixos em comparação a outros estudos demonstram que a população avaliada se apresenta com pouca doença periodontal, o que pode ter dificultado a associação com a concentração de HbA1c. Quanto maior a gravidade e extensão do quadro inflamatório periodontal, maior a chance de haver um impacto na inflamação sistêmica [31].

Os níveis de HbA1C (%) do grupo de diabéticos foi relativamente baixo: $7,87 \pm 1,86$, provavelmente porque 90,4% (Tabela 1) destes realizavam acompanhamento médico e utilizavam medicamentos para controle glicêmico. A meta do controle glicêmico em diabéticos é atingir e manter um nível de HbA1c menor que 7%, mas até 8% são aceitáveis para grupos específicos de pacientes [32]. Com base nos dados da revisão sistemática desenvolvida por Simpson et al [19], é observado que os níveis de HbA1c podem ser influenciados pelo tratamento administrado aos pacientes com diabetes mellitus tipo 2, tanto pelos medicamentos prescritos quanto pelo tratamento periodontal recebido. Conseqüentemente, uma diminuição nos níveis de HbA1c devido à terapia medicamentosa em pacientes que ainda não receberam tratamento periodontal pode ser responsável pela falta de correlação do PISA em prever piores níveis de controle glicêmico em pacientes diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 avaliados neste estudo.

A característica clínica marcante da periodontite é a perda de inserção periodontal clinicamente detectável como resultado de destruição inflamatória do ligamento periodontal e osso alveolar. Tal perda de inserção é medida da distância da junção amelocementária até o fundo do sulco gengival sondado, valor esse que se refere ao nível de inserção clínica. A profundidade de sondagem por sua vez refere-se à distância em milímetros entre a porção mais apical sondável e a margem gengival. O nível de inserção clínico registra com precisão as perdas que acometeram o periodonto, contudo, é uma medida que informa a respeito da doença periodontal

passada, enquanto a profundidade de sondagem e a presença de sangramento a sondagem registram a presença da periodontite [33]. No presente estudo, a média de PS de todos os participantes da pesquisa esteve significativamente associada, no modelo de regressão linear múltipla, à hemoglobina glicada. Ou seja, o aumento da gravidade das bolsas periodontais, independente de sangrarem à sondagem, esteve associado ao pior controle glicêmico. Evidências na literatura mostram que o mau controle glicêmico em pacientes com diabetes leva a um aumento de marcadores pro-inflamatórios no fluido crevicular gengival de uma bolsa periodontal, estando relacionado ao início e à gravidade da doença periodontal. E a gravidade da condição periodontal poderia também levar ao pior controle glicêmico, confirmando a bidirecionalidade entre periodontite e DM2. [31].

Foi constatada associação estatisticamente significativa entre tempo de diagnóstico de diabetes à HbA1C em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Tais achados estão de acordo com diversos estudos relatados na literatura, tais como Abera et al. [34] onde por meio de um estudo transversal realizado na Etiópia com 325 indivíduos com DM2, demonstraram que indivíduos com duração de DM2 > 10 anos apresentavam 3,1 vezes maior probabilidade de ter níveis inadequados e ruins de controle glicêmico, quando comparados a indivíduos com menor duração da doença. Os resultados quanto a essa associação aqui citados também se encontram em linha com os resultados obtidos por outros estudos transversais, como os de Alzaheb et al. [35], e Mamo et. al [36], que examinaram 423 e 410 indivíduos com DM2, respectivamente. Ambos os estudos também demonstraram que quanto maior a duração do diagnóstico de diabetes, pior o controle glicêmico dos indivíduos portadores desta doença. Considerando a natureza crônica e progressiva do diabetes, é possível que pacientes com uma duração mais longa da doença enfrentem desafios para manter um controle glicêmico adequado. Tal situação poderia ser explicada pela piora na secreção de insulina, resultante da disfunção das células beta pancreáticas.

Um achado interessante neste estudo foi a ausência de associação estatisticamente significativa entre a Hb1Ac e o índice de massa corporal de indivíduos com diabetes, enquanto indivíduos sem diabetes apresentaram associação positiva do IMC tanto para Hb1Ac quanto para HOMA-IR. A obesidade como fator de risco para o diabetes tem sido consistentemente relatada na literatura, sendo a relação entre obesidade e doença periodontal mediada pela resistência à insulina [37]. O grupo de pacientes diabéticos apresentou uma média de IMC que configura uma amostra obesa, e o grupo de não diabéticos com um valor médio classificado como sobrepeso. Esses achados estão em consonância com estudos prévios que sugerem

uma relação entre IMC e resistência à insulina em indivíduos com sobrepeso ainda não diagnosticados com diabetes [38]. A falta de associação no grupo de diabéticos poderia ser explicada pelas intervenções médicas mais rigorosas que esses pacientes geralmente recebem, potencialmente atenuando o impacto do IMC na Hb1Ac. Esses resultados destacam a importância do controle de peso na prevenção primária do diabetes e sugerem que o monitoramento regular do IMC pode ser uma estratégia eficaz para identificar indivíduos em risco.

Diversos mecanismos que conectam a periodontite a várias doenças sistêmicas têm sido sugeridos. Especificamente, há a possibilidade de que bactérias orais específicas presentes na bolsa periodontal possam penetrar na corrente sanguínea por meio do epitélio ulcerado da bolsa. Além disso, os mediadores inflamatórios do periodonto podem ser transportados para a corrente sanguínea, onde ativam proteínas hepáticas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) [39]. Isso pode induzir células imunes a promover a liberação de citocinas pró-inflamatórias, que levam à resistência à insulina [37]. A PCR é um marcador inflamatório inespecífico que pode ser útil na rotina laboratorial. Seus níveis no sangue podem fornecer informações a respeito da presença e/ ou a gravidade de processos inflamatórios no corpo. Na literatura, são apresentadas evidências de que a proteína C-reativa está consistentemente elevada em pacientes com periodontite em comparação a indivíduos saudáveis [40]. Foi realizada uma análise de regressão linear múltipla avaliando a PCR como variável que poderia prever os níveis de HbA1c e HOMA-IR, porém, em nenhum modelo foi encontrada significância. No entanto, a comparação entre o grupo de não diabéticos e diabéticos mostrou que os níveis de PCR estavam significativamente elevados no grupo com DM2 ($p=0,007$). Os resultados desta comparação são concordantes com os achados de Demikorl et al., onde por meio de um estudo retrospectivo com 9103 indivíduos, observaram que indivíduos com diabetes e pré diabetes apresentaram maiores níveis de PCR em comparação a indivíduos sem diabetes [41].

O estudo realizado por Susanto et al em 2011 [42], na Indonésia, buscou analisar se a gravidade da periodontite medida pelo PISA e PCR seria uma variável preditora estatisticamente significativa dos níveis de HbA1c em uma amostra de indonésios saudáveis e outra amostra de indonésios com DM2. Os resultados obtidos no presente estudo estão em concordância com os achados do estudo supracitado, onde também não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre PISA, PCR e a HbA1c em indivíduos com DM2. Um ponto interessante a ser destacado é a amostra de indivíduos diabéticos do estudo de Susanto et al. também

ter apresentado características parecidas com a do presente estudo, no qual a média do PISA foi menor em comparação a outros estudos realizados [22, 25, 28, 29]. No entanto, para indonésios saudáveis, Susanto et al. relatou o PISA, em conjunto com PCR, sendo preditores estatisticamente significativos de HbA1c, diferentemente do nosso estudo.

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, uma interpretação de causa-efeito não pode ser determinada por se tratar de um estudo transversal, limitando a força das conclusões. Em segundo lugar, nenhum ajuste foi feito com base na terapia do diabetes mellitus, pois não havia dados sobre os detalhes dos medicamentos administrados para o diabetes mellitus. Apesar do IMC ter sido inserido, não foram avaliados estatisticamente outros parâmetros importantes como circunferência abdominal, dieta dos participantes e prática de exercícios físicos, que poderiam estar relacionados aos desfechos do presente estudo. Outro ponto importante é o fato de a amostra total do estudo ter apresentado baixa média de PISA, ou seja, os sítios avaliados e incluídos na planilha para cálculo do PISA provavelmente não apresentavam uma alta média de sangramento a sondagem, representando assim baixas cargas inflamatórias que poderiam ter um impacto maior nos desfechos. Uma alternativa seria classificar os indivíduos a partir do estado atual da periodontite (instável) e/ou avaliar somente os pacientes com periodontite avançada (estágios III e IV), e a partir disso realizar novas investigações. Para confirmar os achados deste estudo, são necessárias mais pesquisas com uma amostra maior e que possam comparar os grupos em larga escala.

5. CONCLUSÃO

Em conclusão, não foi possível evidenciar associação estatisticamente significativa entre área da superfície periodontal inflamada (PISA) e HbA1c, e nem resistência à insulina medido pelo índice HOMA-IR, de diabéticos e não diabéticos. A média de PS mostrou ser um preditor de HbA1c em adultos nesta amostra. A prevalência de bolsas periodontais mais profundas, piores níveis de inserção clínica, maiores percentuais de sangramento, maior PISA e menor número de dentes está associado ao quadro de DM2.

6. REFERÊNCIAS

1. IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]. Available from: www.diabetesatlas.org
2. KERNER, W.; BRÜCKEL, J. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, v. 122, n. 07, p. 384–386, 11 jul. 2014.
3. World Health Organization. World Health Organization. (2020). WHO's 2019 Global Health Estimates. The top 10 causes of death. Geneva. [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 16]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
4. ADA. ADA Releases 2021 Standards of Medical Care in Diabetes Centered on Evolving Evidence, Technology, and Individualized Care [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 16]. Available from: <https://diabetes.org/newsroom/press-releases/2020/ADA-releases-2021-standards-of-medical-care-in-diabetes>
5. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2023 Jul 16];11(2):98–107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21233852/>
6. PIRIH, F. Q. et al. Association between metabolic syndrome and periodontitis: The role of lipids, inflammatory cytokines, altered host response, and the microbiome. *Periodontology 2000*, v. 87, n. 1, p. 50–75, 1 out. 2021.
7. PAPAPANOU, P. N. et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, v. 89, n. S1, p. S173–S182, jun. 2018.
8. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* [Internet]. 2001 Jul 18 [cited 2023 Jul 16];286(3):327–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11466099/>
9. Mark Bartold P, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000* [Internet]. 2013 Jun [cited 2023 Jul 16];62(1):203–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23574467/>
10. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2001;25:8–20.

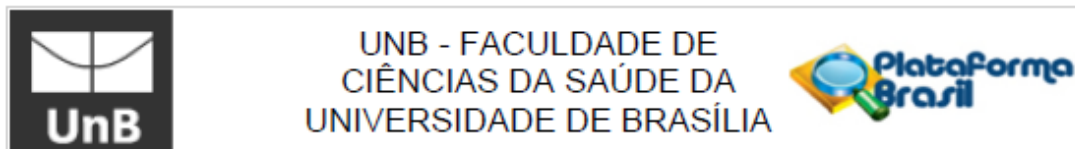
11. WU, C. et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*, v. 20, n. 1, 11 jul. 2020.
12. STÖHR, J. et al. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, 1 jul. 2021.
13. GRAZIANI, F. et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 45, n. 2, p. 167–187, 26 dez. 2017.
14. Teixeira FCF, Marin-Leon L, Gomes EP, Pedrão AMN, Pereira A da C, Francisco PMSB. Relationship between periodontitis and subclinical risk indicators for chronic non-communicable diseases. *Braz Oral Res*. 2020;34:e058.
15. Løe H. Periodontal Disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993 Jan 1;16(1):329–34.
16. Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, Jacobs DR, Kerner W, Nauck M, et al. The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care*. 2012 Oct;35(10):2036–42.
17. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1991 Feb;62(2):123–31.
18. ANIL, K. et al. Correlation of periodontal inflamed surface area with glycemic status in controlled and uncontrolled type 2 diabetes mellitus. **World Journal of Clinical Cases**, v. 9, n. 36, p. 11300–11310, 26 dez. 2021.
19. BAEZA, M. et al. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Oral Science*, v. 28, 2020.
20. SIMPSON, T. C. et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6 nov. 2015.
21. DIETRICH, T. et al. Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions – implementation in clinical practice. *BDJ*, v. 226, n. 1, p. 16–22, 11 jan. 2019.

22. TAKEDA, K. et al. Association of periodontal pocket area with type 2 diabetes and obesity: a cross-sectional study. *BMJ open diabetes research and care*, v. 9, n. 1, p. e002139–e002139, 1 abr. 2021
23. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*. 2008 Aug;35(8):668–73.
24. COBAS, R. et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022.
25. HUJOEL, P. P. et al. The dentogingival epithelial surface area revisited. *Journal of Periodontal Research*, v. 36, n. 1, p. 48–55, fev. 2001.
26. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412–9.
27. RAHIM, A. et al. Association and comparison of periodontal and oral hygiene status with serum HbA1c levels: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*, v. 23, n. 1, 2 jul. 2023.
28. NESSE, W. et al. Dose-response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 Diabetics. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 36, n. 4, p. 295–300, abr. 2009
29. ROMANO, F. et al. Bidirectional Association between Metabolic Control in Type-2 Diabetes Mellitus and Periodontitis Inflammatory Burden: A Cross-Sectional Study in an Italian Population. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 8, p. 1787, 20 abr. 2021.
30. MILANESI, F. C. et al. Effect of periodontal treatment on glycated haemoglobin and metabolic syndrome parameters: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 27 ago. 2022.
31. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Mar;137:231–41.
32. BORGNAKKE, W. S. et al. The Multi-Center Randomized Controlled Trial (RCT) Published by the Journal of the American Medical Association (JAMA) on the Effect of

Periodontal Therapy on Glycated Hemoglobin (HbA1c) Has Fundamental Problems. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, v. 14, n. 3, p. 127–132, set. 2014.

33. SALVI, G. E. et al. Clinical periodontal diagnosis. *Periodontology 2000*, 14 jul. 2023.
34. ABERA, R. G.; DEMESSE, E. S.; BOKO, W. D. Evaluation of glycemic control and related factors among outpatients with type 2 diabetes at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, v. 22, n. 1, 7 mar. 2022.
35. ALZAHEB, R.; ALTEMANI, A. The prevalence and determinants of poor glycemic control among adults with type 2 diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, v. Volume 11, p. 15–21, jan. 2018
36. MAMO, Y. et al. Determinants of poor glycemic control among adult patients with type 2 diabetes mellitus in Jimma University Medical Center, Jimma zone, south west Ethiopia: a case control study. *BMC Endocrine Disorders*, v. 19, n. 1, 29 ago. 2019.
37. GENCO, R. J. et al. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *Journal of Periodontology*, v. 76, n. 11 Suppl, p. 2075–2084, 1 nov. 2005
38. MOKDAD, A. H. et al. Prevalence of Obesity, Diabetes, and Obesity-Related Health Risk Factors, 2001. *JAMA*, v. 289, n. 1, 1 jan. 2003.
39. NOACK, B. et al. Periodontal Infections Contribute to Elevated Systemic C-Reactive Protein Level. *Journal of Periodontology*, v. 72, n. 9, p. 1221–1227, set. 2001.
40. PARASKEVAS, S.; HUIZINGA, J. D.; LOOS, B. G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 35, n. 4, p. 277–290, 1 abr. 2008.
41. DEMIRKOL, M.; ALISIK, M.; YIS, O. C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Patients with Prediabetes and Diabetes Mellitus: HbA1c and Inflammation. *Clinical Laboratory*, v. 68, n. 08/2022, 2022.
42. SUSANTO, H. et al. Periodontal inflamed surface area and C-reactive protein as predictors of HbA1c: a study in Indonesia. *Clinical Oral Investigations*, v. 16, n. 4, p. 1237–1242, 1 ago. 2012.

ANEXO 01



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Saúde bucal de pacientes portadores de Diabetes Mellitus: diagnóstico e tratamento de alterações salivares, doença periodontal, patologias endodônticas e cárie dentária

Pesquisador: MARIA DO CARMO MACHADO GUIMARÃES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 87962818.4.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE APOIO A PESQUISA DO DISTRITO FEDERAL FAPDF

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.666.423

Apresentação do Projeto:

Local de realização do projeto: Hospital Universitário de Brasília

Patrocinador principal: Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF).

“Resumo:

O Diabetes Mellitus (DM) pode predispor a manifestações sistêmicas e bucais, principalmente quando há um controle glicêmico inadequado. Dentre os distúrbios mais frequentemente observados na cavidade bucal dos portadores de DM destacam-se: xerostomia, hipossalivação, doença periodontal, hálito cetônico e cárie dentária (especialmente cárie radicular). Até o presente momento, a correlação entre as alterações salivares e os agravos observados na saúde bucal dos pacientes portadores de DM foram pouco investigadas. Além disso, maior compreensão da influência do diabetes nas alterações ecológicas da cavidade bucal e o impacto nas alterações microbiológicas da saliva, saburra lingual e biofilme dental supra e subgingival representa um aspecto fundamental para o estabelecimento de medidas terapêuticas específicas para o manejo odontológico de pacientes portadores de DM. Os objetivos do presente estudo compreenderão a análise do impacto do diabetes e do nível e controle metabólico nas prevalências de doenças e nos agravos de saúde bucal e na qualidade de vida, assim como, das alterações microbiológicas dos diferentes nichos ecológicos bucais em comparação aos indivíduos portadores de doenças

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900

UF: DF **Município:** BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.666.423

BRASILIA, 21 de Maio de 2018

Assinado por:
Marie Togashi
(Coordenador)

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com

ANEXO 02

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract → página 01 (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found → página 05
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported → página 08
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses → página 08
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper → páginas 09-13
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection → página 09
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants → página 09
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable → páginas 10-12
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group → páginas 10-12
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias → páginas 10-12
Study size	10	Explain how the study size was arrived at → página 12
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why → página 10-11
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding → página 13 (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions → página 10-12 (c) Explain how missing data were addressed → página 09 (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy → página 12 (e) Describe any sensitivity analyses →
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed → página 14-19 (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders → página 14-15 (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures → página 14-19
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included → página 14-19 (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives → página 20-24
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias → página 24
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence → páginas 20-24
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

APÊNDICE 01

