



ESPECIALIZAÇÃO EM PERIODONTIA

CAROLINE ARGOLO BRITO OLIVEIRA

**INTERRELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: REVISÃO DE
LITERATURA**

**RELATIONSHIP BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND
GESTATIONAL DIABETES: LITERATURE REVIEW**

**SALVADOR
2015.1**

CAROLINE ARGOLO BRITO OLIVEIRA

**INTERRELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: REVISÃO DE
LITERATURA**

Artigo apresentado ao Curso de Especialização em Periodontia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para a obtenção do título de Periodontista.

Orientador: Prof. Dr. Urbino Rocha Tunes
Co- Orientadora: Prof. Dr^a. Roberta Santos
Tunes

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me permitido concluir mais esta etapa da minha vida profissional, por ser presença constante nos meus dias, sendo a minha fortaleza nos momentos de cansaço.

Aos meus pais, Carlos e Sidilei, por todo o amor, pelo apoio e o cuidado para comigo, e por sempre buscarem suavizar a minha caminhada.

Ao meu marido, Murilo, por seu amor e companheirismo, por compreender as minhas ausências e apoiar os meus projetos.

À Hebert, Márcia, Henrico e Milena Karol pela hospitalidade, fazendo dos seus lares meus próprios lares.

À Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública pela contribuição na continuidade da minha formação profissional.

Ao professor e orientador, Urbino Rocha Tunes, por sua solicitude e confiança.

A professora e co-orientadora Roberta Santos Tunes por sua imensa contribuição científica, por sua confiança e zelo.

Aos professores e colegas de turma de especialização pelos conhecimentos e experiências partilhadas.

RESUMO

Diabetes mellitus (DM) e a doença periodontal (DP) são desordens crônicas que se inter-relacionam. Há uma relação bidirecional entre ambas, na qual o DM é fator de risco que favorece a progressão da DP, enquanto a DP pode piorar o controle glicêmico nos diabéticos. Diante da associação entre DM e DP, parece relevante a relação entre diabetes mellitus gestacional (DMG) e DP, pois verificou-se que gestantes com DMG apresentam maior prevalência de DP que aquelas sem esta doença. Assim, o objetivo deste trabalho é revisar a literatura sobre a relação entre DP crônica e DMG. O DM induz alterações no periodonto, interferindo na função de neutrófilos e macrófagos, assim como a DP pode levar a disseminação através da circulação sanguínea, de mediadores inflamatórios, podendo induzir um estado inflamatório sistêmico, aumentando a resistência insulínica e piorando o controle glicêmico de diabéticos. Durante a gestação, pode haver uma inflamação intensa no periodonto, devido à elevação nos níveis de estrogênio e progesterona. Além das alterações hormonais, há um aumento da resistência insulínica materna, que age como um mecanismo fisiológico, para garantir suprimento adequado de carboidratos para o feto, podendo haver uma redução da sensibilidade à ação da insulina. Sugere-se que a DP pode intensificar a baixa sensibilidade insulínica decorrente da gestação, contribuindo para a intolerância à glicose e o DMG. Logo, há uma plausibilidade biológica para a relação entre DP e DMG, é possível verificar a associação entre ambas as doenças.

Palavras-chave: Diabetes mellitus, Doenças periodontais e Diabetes gestacional.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) and periodontal disease (PD) are chronic disorders that are interrelated. There is an bidirectional relation between both the diseases, in which the DM is a risk factor that favors the progression of PD, while the PD can worsen the glycemic control in diabetics. Despite of the association between DM and PD, it seems relevant the relationship between gestational diabetes mellitus (GDM) and PD, since it was observed that pregnant with GDM presents higher prevalence of PD than those without the disease. Therefore, the aim of this paper is to review the literature about of the relationship between chronic PD and GDM. The DM induces changes in the periodontium, interfering in the function of neutrophils and macrophages. In the same way, PD can contribute the dissemination by bloodstream, of inflammatory mediators that can induce a systemic inflammatory state, increasing insulin resistance and worsening the glycemic control in diabetics. During pregnancy, there may be an intense inflammation in the periodontal tissue, due to higher levels of estrogen and progesterone. Besides the hormonal changes, there is a higher maternal insulin resistance, that act like a physiological mechanism to assure adequate supply of carbohydrates to the fetus, and can contribute to a sensitivity reduction of insulin action. It is suggested that PD can intensify the low insulin sensitivity resulted from the pregnancy, contributing to the glucose intolerance and GDM. Therefore, existing a biological plausibility to the relationship between PD and GDM, it is possible to exist an association between both diseases.

Key-Word: Diabetes mellitus, Periodontal diseases e Gestational diabetes mellitus.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	
ABSTRACT	
1 INTRODUÇÃO	07
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 Inter-relação diabetes mellitus, alterações gestacionais e doença periodontal.....	10
2.2 Inter-relação diabetes mellitus gestacional e doença periodontal.....	12
3. DISCUSSÃO	16
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
REFERÊNCIAS	21

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma alteração no metabolismo dos lipídios, carboidratos e proteínas, que se caracteriza por hiperglicemia resultante da deficiência na secreção ou na ação da insulina (1). É estimado que 382 milhões de pessoas têm diabetes em todo o mundo, com previsão de aumentar para 592 milhões em 2035 (2), e no Brasil, segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 6,2% da população tem esta doença (3). É classificado em dois tipos principais: tipo 1 e tipo 2, que possuem etiopatogenias diferentes (1). Existem ainda outros subtipos, tais como o diabetes gestacional (4).

No diabetes tipo 1 as células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, sofrem destruição autoimune, havendo supressão da secreção de insulina, sendo geralmente diagnosticado em crianças e adolescentes (1). No diabetes tipo 2, há alteração na produção e resistência celular à insulina, com alterações na molécula dos receptores celulares deste hormônio (5). A idade de início mais frequente é após os 40 anos, com maior incidência em torno dos 60 anos, tendo como principal fator de risco a obesidade (4).

Os sintomas frequentes são poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e visão turva. Dentre as principais complicações agudas está a cetoacidose diabética (4). A hiperglicemia gera complicações crônicas tanto macrovasculares (Infarto Agudo do Miocárdio, amputação de membros e acidente vascular cerebral), como microvasculares (nefropatia, neuropatia e retinopatia). Além disso, o DM aumenta a susceptibilidade dos indivíduos às infecções, sendo a doença periodontal (DP) a principal dentre aquelas orais, sendo que indivíduos com essa doença, apresentam 4 a 5 vezes mais chances de desenvolvê-la (6).

A DP é uma doença crônica, de caráter inflamatório, que resulta em destruição dos tecidos de suporte dos dentes, acarretando formação de bolsa periodontal, perda de inserção conjuntiva e de osso alveolar (6). As bactérias, muitas delas gram-negativas e anaeróbicas, presentes no biofilme aderido às superfícies dentárias na interface com os tecidos gengivais, induzem uma resposta imunoinflamatória do hospedeiro, iniciando a doença (7).

A inflamação leva à ulceração do epitélio da bolsa e favorece o acesso destes produtos aos tecidos gengivais. A resposta imunoinflamatória do hospedeiro conduz à ativação de metaloproteinases da matriz (MMPs), liberação de citocinas pro-

inflamatórias, como a interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-6, IL-7 e prostaglandinas. Esta reação inflamatória exacerbada provoca maior destruição tecidual do periodonto e os produtos bacterianos e mediadores inflamatórios podem alcançar a circulação sanguínea, de modo que seus efeitos podem repercutir a nível sistêmico (8).

O caráter crônico inflamatório apresentado tanto pela DP como pela DM, torna possível a existência de uma relação bidirecional entre ambas, na qual o DM mal controlado é um fator de risco que agrava e favorece a progressão da DP (1, 9, 10), enquanto a DP, se não tratada, pode contribuir para um pior controle glicêmico nos pacientes diabéticos, bem como elevar o risco de desenvolvimento de complicações sistêmicas decorrentes do mesmo, como as cardiovasculares e renais (1, 8, 9).

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como sendo a redução da tolerância aos carboidratos, diagnosticado durante a gestação. Do total de gestantes atendidas no Sistema Único de Saúde, com mais de 20 anos de idade, 7,6% são diagnosticadas com diabetes gestacional (11). Esta condição apresenta como fatores de risco os mesmos para o diabetes tipo 2, e inclui idade maior que 25 anos, ganho de peso excessivo na gravidez, deposição central excessiva de gordura corporal, baixa estatura, crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gestação, antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal (4).

Diante desta prevalência, é fundamental o rastreamento desta doença e de seus fatores de risco nas consultas de pré-natal, como medida preventiva, a fim de contribuir para a organização de uma assistência mais eficiente à gestante com diabetes no sistema único de saúde (12).

Diante da relação bidirecional entre DM e DP, parece ser relevante a relação entre DMG e DP, de modo que já tem sido verificado que gestantes com DMG apresentaram mais gengivite e periodontite do que aquelas sem a desordem metabólica (13). Assim, parece que este processo inflamatório pode contribuir para uma maior prevalência de complicações gestacionais, bem como para uma pior qualidade de vida e saúde bucal destas parturientes.

Xiong et al. (2009) (14), em estudo caso-controlado realizado com 53 mulheres grávidas com DMG e 106 gestantes sem diabetes gestacional, encontrou periodontite em 77,4% no grupo caso e 57,5% no grupo controle. Após ajuste das variáveis maternas a periodontite foi associada com um aumento significativo do risco de diabetes gestacional (OR: 2.6; IC: 1,1-6,1; $p < 0,05$). Por outro lado, Xie et al. (2013)

(15), ao acompanhar 39 mulheres por período médio de 22 meses, após a resolução da gestação, concluiu que independente da história prévia de DMG, a gravidez é que poderia estar associada ao maior risco de DP. Assim, o objetivo deste trabalho é revisar a literatura sobre a relação entre doença periodontal crônica e o diabetes mellitus gestacional.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Inter-relação diabetes mellitus, alterações gestacionais e doença periodontal

Muitos estudos têm relatado nas últimas décadas, que o diabetes mellitus aumenta a incidência e a gravidade da doença periodontal, na medida em que o diabetes mellitus modifica a expressão da mesma (16).

O diabetes mellitus e a doença periodontal são desordens crônicas que se inter-relacionam, pois o diabetes induz alterações no periodonto, por meio da exacerbação da resposta inflamatória, comprometimento da defesa imunológica e da reparação tecidual, levando a uma maior destruição periodontal (17, 18, 19).

Os mecanismos envolvidos na inter-relação entre o DM e a DP compreendem alterações nas funções de neutrófilos (quimiotaxia e fagocitose), macrófagos, monócitos, e na resposta de imunorreguladores (IL-1 β e TNF- α) (9, 18, 19). Na presença de hiperglicemia, a função dos fibroblastos também é alterada, interferindo negativamente nos processos de cicatrização, com um aumento na secreção de metaloproteinases da matriz e diminuição do turnover do colágeno. A presença de produtos finais da glicosilação avançada (AGES) no periodonto leva a alterações na integridade microvascular, podendo ainda comprometer vários sistemas orgânicos (20, 21)

A patogênese e extensão das complicações diabéticas são decorrentes de mecanismos relacionados aos AGEs (22). Os AGEs são produtos irreversíveis que se formam quando os níveis de glicose estão elevados no organismo. Inicialmente a glicose se liga enzimaticamente ao grupo amina das proteínas, formando a base Schiff, que é instável e estas são convertidas em produtos de Amadori, que são reversíveis. Porém diante do desafio hiperglicêmico crônico, estes são convertidos, na ausência de enzimas, a produtos estáveis, os AGEs, levando a complicações diabéticas de três maneiras. Eles podem reagir com a matriz de colágeno extracelular, resultando na formação de macromoléculas de colágeno altamente estáveis, resistentes à degradação por enzimas e às modificações teciduais, acumulando-se nas paredes dos vasos, espessando a membrana basal dos mesmos, e assim, dificultando a difusão de metabólitos (23).

A formação de AGEs também pode resultar em sua interação com receptores específicos (receptores de produtos finais da glicosilação avançada - RAGEs),

presentes na superfície de células (macrófagos, linfócitos, fibroblastos e células endoteliais) (24), resultando em uma resposta inflamatória exacerbada, diante de um desafio microbiano, como acontece na DP e outras desordens crônicas, devido a maior produção de citocinas (IL-1, IL-6 e TNF- α) e enzimas (MMPs) por estas células. Além disso, ao se ligarem aos receptores, os AGEs alteram o metabolismo celular, causando liberação de radicais livres, induzindo o estresse oxidativo que está associado ao aumento da resposta inflamatória do hospedeiro na DP, como também a perda de função celular em pacientes diabéticos (20).

Os AGEs também podem influenciar na resposta do hospedeiro, por meio de sua formação dentro do citoplasma de alguns tipos celulares (25), podendo alterar a função e formação de proteínas específicas, prejudicando a resposta imunoinflamatória (22).

Assim como o DM pode induzir alterações no periodonto, a doença periodontal também pode levar a disseminação através da circulação sanguínea, de mediadores inflamatórios, microorganismos e produtos bacterianos, podendo induzir e/ou perpetuar um estado inflamatório sistêmico subclínico (inflamação de baixo grau), contribuindo para o aumento da resistência insulínica (26). Evidências sugerem que a DP influencia o controle glicêmico, podendo estar associada a complicações diabéticas e ao desenvolvimento de DM tipo 2 (27).

Tem-se observado altos níveis de marcadores séricos e mediadores inflamatórios em indivíduos com periodontite. Os mediadores pro-inflamatórios localmente produzidos, como a IL-1, a IL-6, prostaglandina E2, TNF- α , alcançam a circulação sistêmica e podem provocar um efeito à distância, induzindo uma resposta de fase aguda (28).

Mediadores desta fase, tais como a IL-6 e o TNF- α , podem através da circulação sanguínea, reduzir e/ou bloquear a ação da insulina em órgãos específicos (fígado, músculos e tecido adiposo), elevando os níveis glicêmicos de ácidos graxos (29, 26, 30). Os efeitos dos mediadores séricos inflamatórios e trombóticos em indivíduos com periodontite e DM tipo 2 podem contribuir para o aumento da resistência insulínica, provocando um impacto negativo no controle glicêmico (8, 31).

Devido à provável relação bidirecional entre DP e DM, há estudos que avaliaram se o tratamento periodontal favorece uma melhora no controle glicêmico de indivíduos com DM tipo 2, reduzindo as taxas de HbA1c, como aconteceu em uma metanálise realizada por Sun et al (2014) (32), composta por 08 ensaios clínicos

randomizados, que demonstraram que o tratamento periodontal poderia reduzir os níveis de hemoglobina glicosilada (HBA1c) nestes indivíduos ao comparar este marcador antes, três meses, seis meses e nove meses após o início do tratamento periodontal em indivíduos com DM tipo 2 e DP.

Da mesma forma em que o diabetes apresenta uma relação bidirecional com a DP, observa-se que os hormônios sexuais, no estado gravídico, também podem repercutir no periodonto, visto que o mesmo apresenta receptores específicos para ambos os hormônios gestacionais (estrogênio e progesterona) (33). Os níveis elevados destes hormônios durante a gestação, levam a um aumento da permeabilidade vascular dos tecidos gengivais, exacerbando a gengivite neste período, na presença de biofilme (15, 34). Além disto, favorecem o aumento do número de bactérias anaeróbias, como a *Prevotella intermedia*, por satisfazerem a necessidade de naftoquinona das mesmas, atuando como fatores de crescimento (34, 35). Sabe-se, portanto, que a gravidez é uma condição que apresenta uma maior atividade inflamatória, podendo influenciar os tecidos periodontais, estando associada a um maior risco de gengivite, porém, ainda não está esclarecido se a mesma está relacionada a um risco mais elevado de periodontite (15, 34).

Além das alterações hormonais, durante a gestação, ocorre um aumento da resistência insulínica materna, que funciona como um mecanismo fisiológico de adaptação, para que o suprimento de carboidratos seja adequado para o feto em desenvolvimento, podendo haver uma redução contínua da sensibilidade à ação da insulina, à medida que o período gestacional avança (36).

Assim parece plausível que a presença de infecção periodontal possa intensificar a redução à sensibilidade insulínica fisiológica consequente da gestação, contribuindo para a intolerância à glicose, podendo resultar em DMG (37).

2.2 Inter-relação diabetes mellitus gestacional e doença periodontal

A doença periodontal e o diabetes mellitus gestacional são desordens de caráter inflamatório, com alto potencial de liberação de mediadores séricos e, por isto, é provável que haja uma associação entre ambas as condições, havendo plausibilidade biológica nesta inter-relação (38).

Deste modo, há estudos transversais que relatam a relação de DP e o DMG, como Xiong et al. (2006) (37) que ao examinarem a relação entre ambas as doenças,

em uma amostra contendo 256 mulheres grávidas e 4234 mulheres não grávidas, com idade entre 15 e 44 anos, avaliando o nível de inserção clínica (NIC) e profundidade de sondagem (PS) em um máximo de 14 dentes e 28 sítios, considerando como critério de diagnóstico de DP, presença de pelo menos um sítio com NIC ou PS \geq 4mm, encontraram uma prevalência de 44,8% de periodontite em mulheres com DMG em comparação a 13,2% em mulheres grávidas não diabéticas, após ajuste de variáveis (idade, etnia/raça, estado civil, hábito de fumar, grau de escolaridade e tempo transcorrido após última visita ao dentista) (OR: 9,11; IC: 1,11-74,9; $p < 0,05$), concluindo que pode haver uma relação entre DP e DMG.

Dasanayake et al. (2008) (39) avaliaram a relação entre os parâmetros clínicos, aspectos bacteriológicos, imunológicos, inflamatórios da DP e o DMG, coletando dados clínicos periodontais, biofilme subgengival, sangue e secreção cérvico-vaginal, de 265 mulheres gestantes hispânicas em Nova York (22 do grupo caso - DMG, 240 do grupo controle – sem DMG e 03 excluídas). As amostras séricas foram analisadas para anticorpos IgG contra antígenos de superfícies celulares de *Porphyromonas gingivalis* e *Tannarella forsythia*, e DP foi definida como a presença de pelo menos um sítio com PS $>$ 3mm, sendo encontrada uma prevalência de 8,3% de mulheres com DMG. Eles identificaram que mulheres com DMG apresentaram níveis vaginais significativamente mais altos de *T. forsythia* ($p=0,01$), bem como níveis mais elevados de proteína C reativa ($p=0,01$), apesar de maior prevalência de DP não ter sido significativa (50% no grupo caso versus 37,3% no grupo controle, $p=0,38$), concluindo que a presença deste patógeno na flora vaginal é um potencial fator de risco para o DMG.

Habib (2009) (40) em estudo transversal, realizado com mulheres Saudi (100 grávidas com DMG, 100 grávidas sem DMG e 50 não grávidas saudáveis), avaliaram a condição periodontal utilizando o índice periodontal comunitário e seu efeito na sensibilidade insulínica e metabolismo de lipídios por meio dos níveis séricos de glicemia, insulina, índice HOMA-IR, lipídios e marcadores inflamatórios. Foram encontradas médias de níveis séricos de IL-1 e TNF- α significativamente ($p=0,001$) maiores em mulheres com diabetes gestacional em relação aos demais grupos, estando estes marcadores relacionados à maior resistência insulínica. Demonstrou ainda maiores níveis destes marcadores em gestantes diabéticas com doença periodontal grave em relação à ausência de doença ou periodontite leve ($p=0,001$), como também que a gravidade do índice periodontal comunitário foi significativamente

maior em mulheres com DMG (37%) que nos grupos de grávidas sem DMG (29%) e não grávidas (14%) ($p=0,001$), considerando assim, que há relação entre as desordens metabólicas no diabetes gestacional e a doença periodontal.

Xiong et al. (2009) (14), ao avaliarem se a DP materna está associada com um maior risco de DMG, em estudo caso-controle realizado em Louisiana (EUA), com 53 mulheres grávidas com DMG (grupo caso) e 106 mulheres grávidas sem DMG (grupo controle), considerando como parâmetros periodontais PS, recessão gengival, perda de inserção clínica e sangramento à sondagem (SS) e definindo como critério para diagnóstico de DP a presença de qualquer sítio exibindo $PS \geq 4\text{mm}$ ou perda de inserção $\geq 4\text{mm}$, encontraram resultados que demonstraram que a periodontite foi associada a um maior risco de DMG (OR: 2,6 [1,1-6,1], IC: 95%, $p < 0,05$). Estes autores sugeriram que o diabetes gestacional pode acontecer em decorrência da inflamação exacerbada provocada pela infecção periodontal, que induz ao aumento de resistência insulínica durante a gravidez, sustentando a hipótese de uma associação entre DP e DMG.

Chokwiriyaichit et al (2013) (41), em estudo caso-controle realizado na Tailândia, em mulheres com DMG (50 casos) e mulheres grávidas sem DMG (50 controles), examinaram a relação entre periodontite e DMG, bem como a associação dos níveis séricos de PCR, TNF- α e IL-6 com DMG, sendo a periodontite definida como a presença de um ou mais sítios com $PS \geq 5\text{mm}$ e $NIC \geq 2\text{mm}$ em um mesmo sítio. Observaram que o grupo caso apresentou piores parâmetros clínicos periodontais (PS, NIC e SS) em relação ao grupo controle, com prevalência de 50% contra 26% de periodontite nos grupos casos e controles, respectivamente ($p=0,02$). Demonstraram que mulheres com periodontite foram três vezes mais susceptíveis a ter diabetes gestacional que o grupo sem periodontite (OR=3,0 [1,19-7,56], IC=95%), sugerindo uma associação entre periodontite e DMG. Quanto aos mediadores inflamatórios, após ajuste de variáveis, o grupo caso apresentou níveis mais elevados de PCR que o grupo controle ($p=0,02$).

Chapper et al. (2005) (13) realizaram estudo transversal em Porto Alegre (Brasil) em um grupo de 60 gestantes com DMG, subdividas em três grupos (IMC: normal, sobrepeso ou obeso), avaliando parâmetros periodontais, como sangramento gengival (SG), SS, e perda de inserção clínica (PIC), para investigar a possível relação entre índice de massa corpórea (IMC) pré-gestacional e a condição periodontal de pacientes com DMG. Concluíram que as mulheres com DMG e história de obesidade

pré-gestacional apresentaram significativamente mais gengivite ($p=0,008$) e perda de inserção periodontal ($p=0,032$) que aquelas com IMC pré-gestacional normal.

Segundo Xiong et al. (2013) (42), em estudo realizado em Louisiana (EUA), ao examinarem 19 mulheres com história de DMG e 20 mulheres sem história de DMG, avaliando PS, nível da margem gengival, PIC e SS, definindo periodontite como a presença de qualquer sítio exibindo $PS \geq 4\text{mm}$ ou $NIC \geq 4\text{mm}$, constataram que mulheres com história de DMG apresentam uma maior prevalência de DP (42,1%) em relação a mulheres sem história de DMG (25%), com OR: 2,2 (0,6-8,5) e (IC:95%, $p > 0,05$). Sugeriram que DP pode ser um fator de risco potencial para mulheres com história recente de DMG desenvolverem futuramente alterações no metabolismo da glicose, como DM tipo 2. Consideraram ainda que, prevenindo e tratando a DP e assim melhorando a saúde oral, durante e após a gravidez, poderia prevenir o desenvolvimento do DM posteriormente em mulheres com histórico de DMG.

3. DISCUSSÃO

Sabe-se que o DM é fator de risco para a DP, e que esta, de maneira bidirecional, pode interferir negativamente no controle metabólico de indivíduos com DM. Deste modo, seria viável supor que o DMG atuaria de maneira similar em gestantes com diagnóstico de DP. Portanto, estudos transversais (13, 37, 40) e caso-controle (14, 39, 41) sugerem uma provável associação entre DP e DMG, considerando a possibilidade da DP ser responsável por favorecer uma maior resistência insulínica, contribuindo para uma inflamação de baixo grau, condição esta também presente, fisiologicamente, no período gestacional, auxiliando o aparecimento do DMG.

Entre os estudos revisados Xiong et al (2009) (14), Xiong et al, (2006) (37), Chokiwiriyachit et al (2013) (41) verificaram uma associação estatisticamente significativa entre DMG e a DP, apresentando respectivamente os seguintes odds ratio (OR: 3,0 95% IC: 1,19-7,56; OR: 2,6; 95% IC: 1,1-6,1; OR: 5,33; 95% IC: 1,08-26,3). Enquanto que Xiong et al (2013) (42) e Dasanayake et al (2008) (39) também encontraram associação entre ambas as doenças, porém não estatisticamente significativa.

Dentre as possíveis justificativas para a discordância dos resultados, têm-se que Dasanayake et al (2008) (39) apresentaram uma amostra pequena no grupo caso (22), mulheres com DMG, o que pode ter contribuído para não encontrar significância estatística nos resultados obtidos neste estudo quanto a prevalência de DP.

Os resultados de Xiong et al (2013) (42), corroboraram com resultados de Xiong et al (2006) (37) quanto à maior prevalência de DP no grupo de mulheres com DMG (37) e com história de DMG (42), entretanto os primeiros não foram estatisticamente significativos, provavelmente devido à amostra ter sido pequena; o estudo ter avaliado história pregressa de DMG; o período de avaliação periodontal após o parto ter sido muito extenso (até 22 meses após o parto), o que pode ter influenciado nos resultados encontrados, já que em 22 meses a condição de DP pode variar em extensão e gravidade. Além disto, o critério empregado para definição de DP incluiu perda de inserção clínica (PIC ≥ 4), estando incluídos no estudo indivíduos com diagnóstico de DP moderada e grave, porém excluindo-se as formas leve e moderada com PIC de 1mm, 2mm e 3mm, não revelando a real prevalência de DP nos grupos avaliados e o seu efeito no DMG.

Os critérios para diagnóstico de periodontite, bem como os parâmetros periodontais utilizados variaram entre os estudos avaliados, outro fato que explica a discrepância dos resultados. Os parâmetros empregados incluíram o NIC (37, 41) ou PIC (13, 14, 42), que são critérios mais fidedignos para avaliar gravidade de doença periodontal, sendo que os valores de corte que foram usados para cada parâmetro podem ter subestimado ou superestimado o diagnóstico de DP, a depender da população estudada. Os demais parâmetros periodontais avaliados incluíram SS (13, 14, 42), SG (13), PS (14, 37, 41, 42), recessão (14) e nível da margem gengival (42). Entretanto, Habib (2009) (40) utilizou o índice periodontal comunitário para indicar a condição periodontal e empregou um critério de avaliação por média das maiores profundidades de sondagem, o que pode subestimar o real perfil da doença.

Já em relação ao critério empregado para diagnóstico de DMG, observou-se que a maioria dos estudos avaliados (13, 14, 39, 40, 41), utilizou o teste de tolerância a glicose (TTG), havendo uma uniformidade quanto às características estudadas desta patologia. Entretanto, um dos estudos (37) considerou o auto-relato dos indivíduos envolvidos na pesquisa, o que pode ter interferido nos resultados encontrados, pela possibilidade de haver informações inconsistentes com a real situação de doença do indivíduo participante do estudo.

Como pôde ser observado, os estudos revisados encontraram resultados similares (14, 37, 41), verificando a associação positiva e significativa entre DMG e DP, porém ao considerar que o DMG é um estado transitório de intolerância à glicose, que cessa após o parto, a sua consequente hiperglicemia não seria capaz de causar uma grande destruição dos tecidos periodontais, de modo a ser considerada um fator causal de DP, como seria o esperado. Assim, parece mais plausível explicar a associação entre ambas as doenças, de cunho inflamatório, admitindo ser a DP fator causal de DMG e não a consequência do diabetes gestacional. Entretanto, por estes estudos não apresentarem a DP como a variável independente, além da dificuldade em estabelecer uma padronização nos critérios de diagnóstico da DP, ainda não é possível afirmar ser esta o fator causal de DMG, mesmo tendo-se verificado a associação entre ambas as comorbidades. Além disto, os estudos transversais e caso-controle não permitem a inferência de causalidade, necessitando-se de estudos longitudinais e intervencionistas para a avaliação desta hipótese. Assim, sugere-se que apenas a DP não seria capaz de desencadear o desenvolvimento de uma desordem sistêmica, mas poderia contribuir para a piora do controle metabólico de um

diabetes pré-existente ou exacerbar a resistência insulínica existente previamente nos indivíduos susceptíveis a desenvolverem o DM e/ou DMG.

Dasanayake (2008) (39) e Chokwiryachit et al (2013) (41) encontraram resultados similares, ao detectar maiores níveis de PCR, marcador inflamatório presente em indivíduos com periodontite, em gestantes com diabetes gestacional, demonstrando uma maior prevalência de DP neste grupo. Provavelmente, estes achados se devem as metodologias similares quanto à técnica de mensuração dos mediadores inflamatórios. Estes resultados contrastaram com os de Habib (2009) (40) que não encontrou significância estatística ao avaliar os níveis de PCR, contudo, encontrando resultados estatisticamente significativos, ao avaliar outros mediadores inflamatórios, como TNF- α e IL-1, para o grupo de mulheres com DMG, revelando uma maior prevalência de DP neste grupo. Estes achados poderiam ser justificados pela resposta imune destas mulheres, diante da infecção periodontal, levando à produção mais elevada de mediadores inflamatórios, exacerbando o quadro de resistência insulínica pré-existente, decorrente do período gestacional. Estes estudos reforçam a plausibilidade biológica entre as doenças, possibilitando ser a DP responsável por induzir intolerância à glicose e conseqüentemente DMG. Entretanto Dasanayake et al (39) e Chokwiryachit et al (2013) (41) não encontraram resultados compatíveis aos de Habib (2009) (40) quanto aos níveis de TNF- α , possivelmente devido às diferenças amostrais, de populações estudadas, de kits de biologia molecular usados para a técnica do ELISA (método utilizado para avaliação destes mediadores) e presença de sobrepeso e/ou obesidade entre os indivíduos avaliados.

Como é sabido que indivíduos obesos apresentam níveis séricos mais elevados de mediadores inflamatórios, visto ser a obesidade uma condição inflamatória e de aumento de resistência insulínica, deve haver uniformidade em relação a este fator (IMC) nas amostras estudadas, para que o mesmo não configure um viés, interferindo nos resultados (29).

Apenas Xiong et al (2013) (42) e Habib (2009) (40) avaliaram a resistência insulínica, e esta foi mensurada pelo teste de avaliação do modelo de homeostasia de resistência insulínica (HOMA-IR). Xiong et al (2013) (42) encontraram maiores valores de HOMA-IR em mulheres com história de DMG e estes resultados foram estatisticamente significativos ($2,50 \pm 2,05$; IC: 95%, $p < 0,05$) em relação a mulheres sem história de DMG ($1,40 \pm 2,72$; IC: 95%, $p < 0,05$). Eles também encontraram uma redução de 72% na função secretória de células β pancreáticas, mensuradas pelo

índice de sensibilidade-secreção de insulina (IS-SI) em mulheres com DP e história de DMG ($208,20 \pm 2,60$) quando comparada a mulheres sem DP e sem história de DMG ($742,93 \pm 1,78$) ($p < 0,05$), sugerindo com estes achados que mulheres com história de DMG e com DP apresentam maior deficiência no metabolismo de glicose. Habib (2009) (40) também encontrou que mulheres com DMG apresentaram maiores valores de HOMA-IR em relação aquelas sem DMG e às não grávidas ($12,8 \pm 7,9$; $3,7 \pm 1,3$; $3,1 \pm 1,6$; $p = 0,001$), assim como verificou que mulheres com DP grave em relação aquelas com DP leve ou sem DP também apresentaram maiores valores de HOMA-IR ($16,4 \pm 7,7$; $6,6 \pm 3,4$; $p = 0,001$). Ele demonstrou haver uma correlação positiva entre índice periodontal comunitário e HOMA-IR em mulheres com DMG ($0,66$; $p = 0,001$). Estes achados podem ser explicados pelo conhecimento de que a DP não tratada pode interferir no controle metabólico no indivíduo, por meio da disseminação de mediadores inflamatórios e produtos bacterianos, induzindo ou amplificando uma inflamação sistêmica subclínica e contribuindo para uma maior resistência insulínica (26).

Além disto, seria possível supor que a DP poderia contribuir para um pior controle metabólico em mulheres com DMG, visto que, sabe-se que a DP interfere no controle glicêmico de indivíduos com DM tipo 2 (26), de modo que seu tratamento pode favorecer o controle metabólico destes indivíduos (32). Deste modo, sugere-se que o tratamento periodontal de gestantes com DMG também beneficiaria o controle glicêmico destas, apesar de não terem sido encontrados estudos abordando o tratamento periodontal em gestantes com DMG.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da revisão de literatura acerca da inter-relação entre DP e DMG e de sua análise crítica, pode-se considerar haver uma associação entre ambas as doenças, cuja plausibilidade biológica se baseia no fato de ambas apresentarem um caráter imunoinflamatório, possuindo um efeito sinérgico nos indivíduos que apresentam tais comorbidades. Porém, ainda não há estudos que esclareçam os mecanismos etiopatogênicos que permeiam esta associação e além disto, a ausência de estudos longitudinais e intervencionistas impedem o estabelecimento de DP ou DMG como fatores de risco mútuos.

Por saber desta relação, convêm adotar medidas preventivas, incluindo o exame periodontal no pré-natal, estabelecendo o diagnóstico precoce da DP para que a terapia possa ser aplicada antes e durante o período gestacional, sobretudo em gestantes com DMG, melhorando a saúde oral, repercutindo positivamente na saúde sistêmica e proporcionando uma melhor qualidade de vida para este grupo de indivíduos. Assim, é fundamental a atuação de uma equipe multiprofissional no atendimento a gestantes com DMG, identificando e minimizando os efeitos dos fatores envolvidos na associação entre ambas as doenças.

REFERÊNCIAS

1. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006; 77(8):1289-1303.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6ª edição. 2013. Disponível em: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf.
3. Brasil. Ministério do planejamento, orçamento e gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Percepção do estado de saúde, estilo de vida e doenças crônicas. Rio de Janeiro: 2014.
4. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002 Fev;46(1):16-26.
5. Donahue RP, Wu T. Insulin resistance and periodontal disease: an epidemiologic overview of research needs and future directions. *Ann Periodontol* 2001;6(1):119-24.
6. Løe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993 Jan;16 Suppl 1:329-34.
7. Ferguson JE, Hansen WF, Novak KF, Novak MJ. Should we treat periodontal disease during gestation to improve pregnancy outcomes? *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(2): 454-67.
8. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Compendium* 2008;29(7):403-13.
9. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2007;44:127-53.
10. Queiroz APG, Orzechowski PR, Pedrini DL, Santos SSF, Leão MVP. Inter-relação entre doença periodontal, diabetes e obesidade. *Braz J Periodontol* 2011; 21(3):16-21.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Gestação de alto risco- Manual técnico. 5ª ed. 2010. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf.
12. Oliveira MIV, Bezerra MGA, Filho JGB, Veras MAC, Bezerra JP. Perfil de mães e recém-nascidos na presença do diabetes mellitus gestacional. *Rev Rene Fortaleza* 2009;10(4):28-36
13. Chapper A, Munch A, Schermann C, Piacentini CC, Fasolo MTM. Obesity and periodontal disease in diabetic pregnant women. *Braz Oral Res* 2005;19(2):83-7.

14. Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Vastardis S, Delarosa RL, Pridjian G, Buekens P. Periodontal disease is associated with gestational diabetes mellitus: a Case-Control Study. *J Periodontol* 2009 Nov;80(11):1742-49.
15. Xie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Pridjian G, Maney P, Delarosa RL, et al. Change of periodontal disease status during and after pregnancy. *J Periodontol* 2013;84(6):725-31.
16. Grover HS, Luthra S. Molecular mechanisms involved in the bidirectional relationship between diabetes mellitus and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol* 2013;17(3):292-301.
17. Zambon JJ, Reynolds H, Fisher JG, Shlossman M, Dunford R, Genco RJ. Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1988 Jan;59(1):23-31.
18. Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Rodman HM, Bissada NF. Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J Periodontol* 1981;52(8):410-5.
19. McMullen JA, Van Dyke TE, Horoszewicz HU, Genco RJ. Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and genetic predisposition to diabetes mellitus. *J Periodontol* 1981;52(4):167-73.
20. Schimidt Am, Weidman E, Lalla E et al. Advanced glycation end-products (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontol Res* 1996;31(7):508-515.
21. Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez FM, Caudle RM, Heft MW. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with diabetic chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *J Clin Periodontol* 2005;32:40-44.
22. Kerbauy WD, Lima FR, Perrella FA, Amorim JBO. Produtos finais de glicosilação avançada (AGE) e a exacerbação da doença periodontal em diabéticos- revisão de literature. *R Periodontia* 2008;18(3):20-7.
23. Monier VM, Gollub M, Elgawiah A, Sell DR. The mechanism of collagen cross-linking in diabetes. A puzzle nearing resolution. *Diabetes* 1996; 45(supply3):S67-72
24. Brett J, Schimidt AM, Du Yan S, Zou YS, Weidman E, Pinsky D et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *Am J Pathol* 1993 146(6):1699-1711.
25. Nassar H, Kantarci A, Van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontology* 2000 2007;43:233-44.
26. Tunes RS, Foss-Freitas Mc, Nogueira-Filho GR. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Denta Assoc* 2010;76:1-7.

27. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes- systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol* 2013;84(4):135-52.
28. Loss BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis 2005;76(Supply11):2106-15.
29. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor- α in a 2-way relationship. *J Periodontol* 2003;74(1):274-82.
30. DPTT Study Group, Engebretson S, Gelato M, Hyman L, Michalowicz BS, Schoenfel E. Design features of the diabetes and periodontal therapy trial (DPTT): a multicenter randomized single-masked clinical trial testing the effect of nonsurgical periodontal therapy on glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels in subjects with type 2 diabetes and chronic periodontitis 2013;36:515-26.
31. DeRossi SS, Sollecito TS. The Oral-Medical Disease Connection: Pregnancy, cardiovascular disease, and diabetes. *Compendium* 2012 June;33(6):406-14.
32. Sun Q, Feng M, Zhang M, Zhang Y, Cao M, Bian L et al. Effects of periodontal treatment on glycemic control in type 2 diabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin J Physiol* 2014;57(6):305-14.
33. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988;241:4861:84-86.
34. Passanezi E, Brunetti MC, Sant'ana ACP. Interação entre doença periodontal e gravidez. *R Periodontia* 2007;17(2):32-8.
35. Palmer R, Soory M. Fatores modificadores: diabetes, puberdade, gravidez e menopausa e tabagismo. "In": Lindhe J, Lang N, Karring T. *Tratado de periodontia clínica e implantologia oral*. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005; p.176-193.
36. Sivan E, Homko CJ, Chen X, Reece EA, Boden G. Effect of insulin on fat metabolism during and after normal pregnancy. *Diabetes* 1999;48:834-8.
37. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Pridjian G. Periodontal disease and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2006 June;195:1086-9.
38. Lima RPE, Cota LOM, Costa FO. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus: a case-control study 2013 Sept;84(9):1257-65.
39. Dasanayake AP, Chhun N, Tanner ACR, Craig RG, Lee MJ, Moore AF et al. *J Dent Res* 2008 Oct; 87(4):1-11.

40. Habib FA. Evaluation of periodontal status among saudi females with gestational diabetes and its relation to glucose and lipid homeostasis in Ohud Hospital, Al Madina Al-Munwarrah. *Int J Health Sci* 2009;3(2):143-53.
41. Chokwiriyaichit A, Dasanayake AP, Suwannarong W, Hormdee D, Sumanonta G, Prasertchareonsuk W, et al. Periodontitis and gestational diabetes mellitus in non-smoking females. *J Periodontol* 2013 July;84(7):857-62.
42. Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Xie Y, Delarosa R, Maney P, Pridjian G, et al. Periodontal disease as potential risk factor for the development of diabetes in women with a prior history of gestational diabetes mellitus. *J Public Health Dent* 2013;73:41-49.