

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

GABRIELLA BATISTA LOBATO
PAULA VITORIA SILVA DOS SANTOS

A INFLUÊNCIA DO DIABETES MELLITUS NA DOENÇA PERIODONTAL:
Revisão de literatura

Sete Lagoas/MG
2023

**GABRIELLA BATISTA LOBATO
PAULA VITORIA SILVA DOS SANTOS**

**A INFLUÊNCIA DO DIABETES MELLITUS NA DOENÇA PERIODONTAL:
Revisão de literatura**

Revisão de literatura apresentada como parte dos requisitos para conclusão do curso de graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE.

Orientador: Prof. Me. Bruno Sérgio Bahia Lopes

Sete Lagoas/MG
2023



Gabriella Batista Lobato
Paula Vitoria Silva dos Santos

**A INFLUÊNCIA DO DIABETES MELLITUS NA DOENÇA PERIODONTAL:
Revisão de literatura**

A banca examinadora abaixo-assinada aprova o presente trabalho de conclusão de curso como parte dos requisitos para conclusão do curso de Graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE.

Aprovada em 21 de junho de 2023.

Prof. Bruno S Bahia Lopes
CROMG 3876A
Fac. de Sete Lagoas - FACSETE

Prof. Me. Bruno Sérgio Bahia Lopes
Faculdade Sete Lagoas – FACSETE
Orientador(a)

Prof. Dr. Luciano Marques da Silva
Faculdade Sete Lagoas – FACSETE

Sete Lagoas, 21 de Junho de 2023.

Rua Itália Pontelo, 40, 50 e 86 - Chácara do Paiva
Sete Lagoas - MG - CEP 35700-170 - Tel. (31) 3773-3268
facsete.edu.br

@facsete
@facseteposgraduacao
Facsete

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, que estava sempre cuidando de todos os detalhes e nos capacitando, que tudo que fizemos seja sempre para a sua glória.

“Consagre ao Senhor tudo o que faz, e os seus planos serão bem sucedidos.”
(provérbios 16:3)

A nossos pais, que nunca pouparam esforços e sempre fizeram de tudo para nos ver felizes e alcançando nossos sonhos, a vocês nosso infinito amor e gratidão.

Ao nosso querido orientador, Bruno Sérgio Bahia Lopes, somos gratas por todos ensinamentos e paciência, você foi muito importante em toda nossa caminhada acadêmica.

RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é uma desordem metabólica, que constitui um sério problema de saúde pública global. A DM tem etiologia multifatorial que é caracterizada pela hiperglicemia crônica com distúrbios no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, ocasionados por defeitos na secreção, na ação da insulina ou por ambos. A doença periodontal (DP) é uma doença inflamatória crônica associada à presença do biofilme dental, composta por mais de 700 diferentes espécies de microrganismos encontrados na cavidade oral, das quais 400 estão presentes em bolsas periodontais. A Gengivite é uma das formas mais frequentes das doenças periodontais pode se desenvolver em poucos dias e caracteriza-se por mudanças inflamatórias no tecido gengival, geradas pelo acúmulo do biofilme sobre superfície dentária. A progressão para periodontite acontece quando há destruição da estrutura de inserção e do osso alveolar, devido uma complexa interação entre infecção bacteriana e resposta inflamatória do hospedeiro. DP e o DM têm uma incidência relativamente elevada na população, sendo o diabetes de 1% a 6% e a periodontite de 14%. Além disso, as duas condições apresentam vias comuns na sua patogênese, sendo doenças poligênicas com algum grau de disfunção de imunidade. Sabe-se que o diabetes é um agente modificador que age intensificando e prolongando a resposta inflamatória. Consequentemente, esta doença pode resultar em uma maior destruição dos tecidos periodontais e em um aumento da gravidade da DP, chegando o risco a ser três vezes maior de desenvolver DP em indivíduos diabéticos. O nível de controle glicêmico do paciente está relacionado à presença e severidade da DP. Pacientes diabéticos não-controlados têm um maior risco de desenvolver periodontite, quando comparados a diabéticos bem controlados e não-diabéticos. O nível de controle glicêmico do diabetes pode influenciar no resultado do tratamento da DP. Sendo assim, este trabalho tem o objetivo de revisar a literatura sobre a influência do Diabetes na doença periodontal, para entender melhor a influência do DM na DP e compreender o mecanismo de ação e as classificações de ambas condições separadamente, através da literatura.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Doença Periodontal. Hiperglicemia.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder that constitutes a serious global public health problem. DM has a multifactorial etiology that is characterized by chronic hyperglycemia with disturbances in the metabolism of carbohydrates, fats and proteins, caused by defects in secretion, insulin action or both. Periodontal disease (PD) is a chronic inflammatory disease associated with the presence of dental biofilm, composed of more than 700 different species of microorganisms found in the oral cavity, of which 400 are present in periodontal pockets. Gingivitis is one of the most frequent forms of periodontal disease, it can develop in a few days and is characterized by inflammatory changes in the gingival tissue, generated by the accumulation of biofilm on the tooth surface. Progression to periodontitis occurs when there is destruction of the attachment structure and alveolar bone, due to a complex interaction between bacterial infection and the host's inflammatory response. PD and DM have a relatively high incidence in the population, with diabetes from 1% to 6% and periodontitis from 14%. In addition, both conditions have common pathways in their pathogenesis, being polygenic diseases with some degree of immune dysfunction. It is known that diabetes is a modifying agent that acts by intensifying and prolonging the inflammatory response. Consequently, this disease can result in greater destruction of periodontal tissues and an increase in the severity of PD, with the risk of developing PD being three times higher in diabetic individuals. The patient's level of glycemic control is related to the presence and severity of PD. Uncontrolled diabetic patients have a higher risk of developing periodontitis when compared to well-controlled diabetics and non-diabetics. The level of glycemic control of diabetes can influence the outcome of PD treatment. Therefore, this work aims to review the literature on the influence of Diabetes on periodontal disease, to better understand the influence of DM on PD and to understand the mechanism of action and the classifications of both conditions separately, through the literature.

Keywords: Diabetes Mellitus. Periodontal disease. Hyperglycemia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Mecanismo de ação do Diabetes Mellitus na doença Periodontal...21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DP	-	Doença Periodontal
DM	-	Diabetes Mellitus
CRP	-	Proteína C reativa
TNF-α	-	Fator de necrose tumoral alfa
IL-6	-	Interleucina- 6
IL-1β	-	Interleucina- 1beta
AGEs	-	Produtos finais de glicosilação avançada
RAGEs	-	Receptor para produtos finais da glicação avançada
SPS	-	Sistema peroxidase salivar
PGE 2	-	Prostaglandina E2
FGF	-	Fator de crescimento de fibroblastos
PDGF	-	Fator de crescimento derivado de plaquetas
LDL	-	Lipoproteínas de baixa densidade
IgG	-	Imunoglobina G
MMP	-	Metaloproteinas
PMN	-	Leucócitos polimorfonucleares
PCR	-	Proteínas creativas
ADA	-	Associação Americana de diabetes

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVOS.....	9
2.1. OBJETIVO GERAL.....	9
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
3. METODOLOGIA.....	9
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4.1. DIABETES MELLITUS.....	10
4.2. DOENÇA PERIODONTAL.....	11
4.3. A INFLUÊNCIA DO DIABETES NA DOENÇA PERIODONTAL.....	12
4.4. MECANISMOS PATOGENICOS.....	14
4.4.1. AUMENTO DA GLICAÇÃO NÃO ENZIMÁTICA.....	14
4.4.2. HIPERGLICEMIA INTRACELULAR E DISTÚRBIOS NAS VIAS DO POLIOL.....	16
4.4.3. ALTERAÇÕES DA SALIVA.....	16
4.4.4. DISTÚRBIOS DOS NEUTRÓFILOS.....	17
4.4.5. SECREÇÃO DE CITOCINAS E MEDIADORES INFLAMATÓRIOS VERSUS LIPOPOLISSACARÍDEOS.....	17
4.4.6. ALTERAÇÕES DO TECIDO CONJUNTIVO.....	18
4.4.7. ALTERAÇÕES MICROVASCULARES.....	19
4.4.8. ALTERAÇÕES GENÉTICAS E AMBIENTAIS.....	20
5. RESULTADOS.....	21
6. DISCUSSÃO.....	23
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
8. REFERÊNCIAS.....	28

1.INTRODUÇÃO

O paciente diabético apresenta diversas alterações fisiológicas que alteram a capacidade imunológica e a resposta inflamatória. Tais alterações aumentam a susceptibilidade a desenvolver infecções, o que leva a um destaque entre a sua ligação com a doença periodontal (DP), sendo a DP considerada como a sexta complicação mais ocorrente do DM (DIMBARRE *et al.*, 1996).

O Diabetes Mellitus (DM) está relacionado a uma produção diminuída de insulina ou à ação prejudicada desse hormônio ou, ainda, a uma combinação de ambas que resulta na incapacidade da glicose ser transportada na corrente sanguínea dentro dos tecidos o que pode resultar em altas concentrações de glicose no sangue (NEWMAN *et al.*, 2011). Há dois tipos principais de diabetes, tipo I e tipo II. O DM tipo I é diagnosticado em crianças e adultos jovens e ocorre por destruição autoimune das células nas ilhotas de Langerhans do pâncreas com drástica redução na produção de insulina. O diabetes tipo II acomete adultos, geralmente a partir dos 40 anos, sendo sua principal característica o aumento na resistência à ação da insulina, o que desencadeia a hiperglicemia crônica (MENDES *et al.*, 2011).

A DP é uma doença que afeta os tecidos e que compromete a estrutura de suporte dentária, como a gengiva, o ligamento periodontal e o osso alveolar. Esta doença pode ser classificada como gengivite ou periodontite, podendo ser distinguidas pelo envolvimento do osso alveolar, que ocorre particularmente na periodontite (NEVES *et al.*, 2019). A periodontite ocorre quando há um desequilíbrio entre a agressão microbiana e a resposta do hospedeiro. Essa condição se refere a um processo inflamatório que ocorre nas estruturas de sustentação dos dentes em resposta a antígenos bacterianos da placa dentária que se aglomeram ao longo da margem gengival (DITTERICH *et al.*, 2007).

Ambas as doenças têm uma incidência relativamente elevada na população, sendo o diabetes de 1% a 6% e a periodontite de 14%. Além disso, as duas condições apresentam vias comuns na sua patogênese, sendo doenças poligênicas com algum grau de disfunção de imunidade (SOSKOLNE *et al.*, 2001).

Sabe-se que o diabetes é um agente modificador que age intensificando e prolongando a resposta inflamatória. Conseqüentemente, esta doença pode resultar em uma maior destruição dos tecidos periodontais e em um aumento da gravidade da

DP, chegando o risco a ser três vezes maior de desenvolver DP em indivíduos diabéticos. (PRESHAW *et al.*, 2011). O diabético pode apresentar diversas mudanças fisiológicas que diminuem a capacidade imunológica e a resposta Inflamatória. Tais alterações fazem com que o sistema imunológico fique fragilizado e o indivíduo fique mais susceptível a adquirir algum tipo de infecção, tornando-se assim, uma condição de ameaça para a evolução da DP. (MCLELLAN *et al.*, 2007).

Diante do que foi exposto acima, o objetivo desse estudo é realizar uma revisão criteriosa e atual da literatura, a fim de entender e esclarecer melhor a relação entre a DP e o DM.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão da literatura atual, buscando esclarecer a influência do Diabetes na Doença Periodontal.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para entender melhor a influência do Diabetes Mellitus na doença periodontal, é necessário compreender o mecanismo de ação e classificação de ambas as condições separadamente, desta forma, esclarecer, através da literatura como essa interação se estabelece. São, portanto, os objetivos específicos do presente estudo:

- Compreender o Diabetes Mellitus;
- Compreender a Doença Periodontal;
- Entender a influência do Diabetes Mellitus na Doença Periodontal;

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica descritiva e exploratória. A pesquisa bibliográfica é desenvolvida a partir do material já elaborado por outros autores. Dessa forma, permite-se uma ampla abordagem do assunto a ser pesquisado, no caso, a influência do Diabetes Mellitus sobre a Doença Periodontal.

Foram realizadas pesquisas nas bases de dados PUBMED, SciELO e LILACS, analisando os estudos realizados sobre o tema proposto. A pesquisa foi realizada entre agosto a novembro de 2022. Os descritores utilizados nas pesquisas foram “Diabetes Mellitus”, “Doença Periodontal” e “Hiperglicemia”.

Esta busca resultou em um total de 23 artigos. Para uma melhor adequação ao objetivo deste estudo, foram utilizados os critérios de inclusão. Estudos publicados em língua inglesa ou portuguesa, estudos transversais, estudos retrospectivos e revisões de literatura, foram determinados como critérios de inclusão para seleção do trabalho e que sustentassem o melhor entendimento entre essas condições descritas. Como critérios de exclusão foram excluídos os artigos que não falavam especificamente da relação bidirecional da doença periodontal e Diabetes Mellitus.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. DIABETES MELLITUS

O DM é uma desordem metabólica, que constitui um sério problema de saúde pública global. Estima-se que aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo terão DM em 2025, principalmente pela crescente prevalência do DM tipo II que vem ocorrendo nos países em desenvolvimento. A DM tem etiologia multifatorial que é caracterizada pela hiperglicemia crônica com distúrbios no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, ocasionados por defeitos na secreção, na ação da insulina ou por ambos. O DM apresenta duas formas principais: o DM tipo 1 (DM1) e o DM tipo 2 (DM2). O DM1 acontece devido a destruição autoimune das células β produtoras de insulina no pâncreas, resultando na deficiência de insulina. Esta forma do diabetes acomete cerca de 5% a 10% de todos os casos da doença, sendo mais frequente em adultos jovens e crianças. O DM2 é uma desordem complexa, caracterizada pela resistência aumentada à insulina e/ou secreção deficiente do hormônio. Com frequência semelhante em homens e mulheres, sendo mais comum entre aqueles com mais de 40 anos e com sobrepeso. A DM2 é o tipo mais prevalente na população e, para cada caso diagnosticado, acredita-se existir aproximadamente um sem diagnóstico (TAYLOR *et al.*, 1998).

O diabetes desencadeia alterações nas funções de células imunes, incluindo neutrófilos, monócitos e macrófagos. A aderência, quimiotaxia e fagocitose neutrofílica são geralmente prejudicadas, podendo aumentar significativamente a destruição periodontal. Também pode ocorrer uma hiperresponsividade para antígenos bacterianos nos portadores de diabetes, com conseqüente aumento na produção de citocinas e mediadores inflamatórios. A inflamação exacerbada contribui para as complicações micro e macrovasculares e evidencia que a hiperglicemia pode gerar a ativação de uma rede capaz de aumentar a inflamação, o estresse oxidativo e a apoptose (O'DOWD LK *et al.*, 2010).

Além dessas alterações, a hiperglicemia crônica do DM está relacionada a complicações que podem interferir na qualidade e expectativa de vida do paciente. Dentre elas, está a disfunção ou falhas de vários órgãos (principalmente olhos, nervos, coração e rins). Outras condições orais como: xerostomia, infecção por *Candida*, e periodontite também podem estar associadas. Sendo que a periodontite já foi considerada a sexta complicação do diabetes e reconhecida pela Associação Americana de diabetes (ADA) como uma doença frequentemente encontrada em pessoas portadoras (LOE H. *et al.*, 1993).

4.2. DOENÇA PERIODONTAL

A DP é uma doença inflamatória crônica associada à presença do biofilme dental, composta por mais de 700 diferentes espécies de microrganismos encontrados na cavidade oral, das quais 400 estão presentes em bolsas periodontais, e as outras em sítios como língua, mucosa jugal, lesões cariosas e infecções endodônticas. As doenças periodontais têm caráter universal e retrata um grave problema de saúde pública odontológica, tanto nos países subdesenvolvidos quanto nos desenvolvidos. A Gengivite é uma das formas mais frequentes das doenças periodontais se desenvolver em poucos dias e caracteriza-se por mudanças inflamatórias no tecido gengival, geradas pelo acúmulo do biofilme sobre superfície dentária. A progressão para periodontite acontece quando há destruição da estrutura de inserção e do osso alveolar, devido uma complexa interação entre infecção bacteriana e resposta inflamatória do hospedeiro. A periodontite provoca uma resposta imunoinflamatória

local e sistêmica, caracterizada pela secreção desregulada de mediadores inflamatórios pelo hospedeiro, que sucede na destruição progressiva do ligamento periodontal e do osso alveolar e conseqüentemente formação de bolsa, recessão gengival ou ambos. (PRESHAW *et al.*, 2010).

Seu avanço é geralmente lento e irreversível. Nos estágios iniciais há poucos sintomas e muitos indivíduos desconhecem que apresentam tal condição. Nos estágios mais avançados, mobilidade dentária, recessão gengival e perda dentária podem ser identificadas. Com base na literatura, as formas mais graves da periodontite podem influenciar na patogênese e/ou aumentar o risco de algumas doenças sistêmicas. Pacientes com periodontite têm níveis mais altos de marcadores inflamatórios séricos, tais como a proteína-C reativa (CRP), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas-6 e-1 beta (IL-6; IL -1 β), quando comparados a pacientes saudáveis periodontalmente (D'AIUTO *et al.*, 2004).

Esta complexa rede de citocinas presentes na patogênese da DP está se tornando cada vez mais evidente e heterogênea. A heterogeneidade não ocorre apenas entre os indivíduos, mas também em um mesmo indivíduo em diferentes períodos e sofre influência tanto de fatores genéticos quanto de fatores ambientais. (SOSKOLNE *et al.*, 2001). Deste modo, o resultado da resposta inflamatória nos tecidos periodontais é que vai definir o padrão e a velocidade de progressão da doença.

4.3. A INFLUÊNCIA DO DIABETES NA DOENÇA PERIODONTAL

A relação bidirecional entre DM e DP tem sido extensamente pesquisada. É evidente, a partir dos estudos epidemiológicos, que o diabetes aumenta o risco e a gravidade para o surgimento de DP. (CARRANZA *et al.*, 2004).

Diversos fatores ligados ao DM podem influenciar no avanço e na agressividade da DP: tipo de diabetes (mais extensa em DM tipo 1), idade do paciente (aumento do risco durante e após a puberdade), maior duração da doença e controle metabólico inadequado. Uma vez que a microbiota periodontal em pacientes com DM é semelhante à de não-diabéticos, outros fatores, como hiperglicemia e anormalidades da resposta imune do hospedeiro em relação às infecções bucais,

indicam serem os responsáveis pela maior incidência dessa complicação em diabéticos (ALVES *et al.*, 2007).

A base bioquímica, pelo qual o diabetes está associado à maior gravidade da DP, é decorrente do crescente acúmulo de produtos finais de glicosilação (AGEs) no plasma e nos tecidos (NOVAIS *et al.*, 2007).

O nível de controle glicêmico do paciente está relacionado à presença e severidade da DP. Pacientes diabéticos não-controlados têm um maior risco de desenvolver periodontite, quando comparados a diabéticos bem controlados e não-diabéticos. O nível de controle glicêmico do diabetes pode influenciar no resultado do tratamento da DP. Pacientes diabéticos controlados parecem responder ao tratamento periodontal não-cirúrgico, de forma semelhante aos pacientes não-diabéticos, acontecendo o contrário com pacientes diabéticos descontrolados (NOVAIS *et al.*, 2007).

Como já exposto, o diabetes é um dos fatores sistêmicos, que agravam a resposta periodontal à placa bacteriana através de diversas alterações no organismo de ordem: bioquímica, genética e ambiental, imunológica ou tecidual (ALVES *et al.*, 2007).

As alterações bioquímicas incluem glicosilação não enzimática, originando mediadores inflamatórios, causando alterações no colágeno e ocasionando lesões vasculares. Incluem-se, também, alterações salivares, que estimulam o crescimento bacteriano e o aumento da formação de cálculos (VARELLIS *et al.*, 2005) (ALVES *et al.*, 2007).

As mudanças observadas na resposta imune de pacientes diabéticos podem ser a causa ou o efeito da DP inflamatória. Ressaltam-se as alterações funcionais dos neutrófilos, as quais determinam significativa diminuição da resistência do periodonto, sendo eles, redução de aderência e da fagocitose e comprometimento da função quimiotática, aumentando a severidade da doença periodontal (VARELLIS *et al.*, 2005) (ALVES *et al.*, 2007).

Alterações genéticas podem aumentar a chance de desenvolvimento do DM e DP. Deve-se considerar, também, a influência de fatores externos, como alterações locais e uso de medicamentos, que causam efeito na estrutura do tecido conjuntivo periodontal e na gengiva (ALVES *et al.*, 2007).

Alterações teciduais podem ocorrer no tecido conjuntivo ou vascular, afetando a cicatrização. O tecido conjuntivo tem seu metabolismo comprometido devido à redução da função e ao número de fibroblastos, menor síntese, maturação e estabilidade do colágeno e maior quantidade de plasmócitos. Tudo favorece para uma dificuldade de cicatrização normal do tecido danificado. A hiperglicemia altera o balanço metabólico, desenvolvendo diversas mudanças nos tecidos vasculares, e essas alterações modificam a difusão do oxigênio, o transporte de nutrientes e células, desencadeando desequilíbrio fisiológico e aumentando a susceptibilidade dos tecidos à DP. (ALVES *et al.*, 2007).

Como o diabetes tem um grande impacto sobre ossos e doenças periodontais, as pessoas com esta doença necessitam uma avaliação periodontal minuciosa. (GRAVES *et al.*, 2004).

4.4. MECANISMOS PATOGÊNICOS

4.4.1. Aumento da glicação não enzimática

Os produtos finais da glicação e oxidação não enzimática de proteínas e lipídeos AGEs e a interação com seus receptores RAGEs, imunoglobulinas presentes na superfície de algumas células com fibroblastos, macrófagos, células do endotélio vascular e do tecido periodontal, são considerados um dos grandes responsáveis pelas complicações crônicas (por ex. nefropatia, retinopatia, neuropatia em pacientes diabéticos). (GREGHI *et al.*, 2002) (JAKUS *et al.*, 2004).

Carboidratos aldeídicos ou cetônicos, como exemplo a glicose e frutose, tem reação não enzimática com grupos amínicos livres encontrados em proteínas, para formarem aldíminas e cetíminas, conhecidas como bases de Schiff ou compostos de Maillard. Essas bases são os primeiros compostos a serem gerados na reação de glicação e são instáveis. No entanto, períodos longos de glicemia elevada e, sobretudo, se as proteínas utilizadas na glicação pertencerem a estruturas de longa duração (por ex. colágeno, cristalino, mielina, elastina, mioglobina, hemoglobina,

lipoproteínas de baixa densidade) fazem com que os complexos de Maillard sofram modificações para ceto-aminas secundárias, conhecidas como arranjos moleculares de Amadori, os tornando mais estáveis, porém quimicamente reversíveis. (JAKUS *et al.*, 2004).

As condições que originam esses complexos, quando mantidas, permitem o acúmulo dos AGEs, que por serem moléculas estáveis não se degradam mesmo quando os níveis de glicemia voltem à normalidade. (RIVAS *et al.*, 1999).

Pele, rins, artérias, capilares e proteínas do sangue são os principais locais de depósito dos AGEs. A formação dos AGEs está relacionada ao tempo em que o organismo ficou exposto à hiperglicemia. Sendo assim, quanto maior a duração do diabetes e pior o controle glicêmico, maior será a quantidade desses produtos circulando e acumulados nos tecidos periodontais. (SOUTHERLAND *et al.*, 2006).

O controle da glicemia é uma das poucas maneira de reduzir a formação dos AGEs. (RIVAS *et al.*, 1999).

A associação dos AGEs com seus receptores (RAGEs) estimula a produção excessiva, por macrófagos, de mediadores inflamatórios como a interleucina 1 e 6, fator de crescimento I, fator de necrose tumoral alfa, prostaglandina e fator estimulador de colônias dos granulócitos. Essas substâncias facilitam a transformação do colágeno em compostos menos solúveis, mais resistentes à ação de enzimas e pouco flexíveis, o que aumenta para a dificuldade de cicatrização encontrada em pacientes diabéticos. (GREGHI *et al.*, 2002).

Elas também ativam osteoclastos e colagenases, levando à destruição do osso e tecido conjuntivo, aumentando a progressão e severidade da doença periodontal. (GREGHI *et al.*, 2002) (RODRIGUES *et al.*, 2001) (GUGLIUCCI *et al.*, 2000).

Simultaneamente, a infecção periodontal, condicionada por células fagocitárias com monócitos, pode levar a um estado crônico de resistência à insulina, contribuindo para o ciclo de hiperglicemia. O acúmulo dos AGEs aumenta a trilha clássica da destruição tecidual, que resulta em uma DP mais grave e em maior dificuldade de controlar a glicemia do diabético. (GREGHI *et al.*, 2002).

O retardo na ocorrência dessas complicações pode ser alcançado com a diminuição da formação e acúmulo desses produtos através do melhor controle glicêmico. (RIVAS *et al.*, 1999).

Além disso, muitas pesquisas estão sendo realizadas para encontrar um medicamento capaz de inibir a formação e os efeitos dos AGEs nos tecidos. A aminoguanidina demonstrou eficácia na inibição do entrecruzamento ocasionado pelos AGEs e as proteínas do plasma e colágeno, retardando a evolução de lesões microvasculares encontradas na retina e glomérulos de animais diabéticos. (RIVAS *et al.*, 1999) (GUGLIUCCI *et al.*, 2000).

4.4.2 Hiperglicemia intracelular e distúrbios nas vias do poliol

Em tecidos como nervos, rins e vasos sanguíneos, as unidades celulares transportadoras de glicose não dependem da insulina. Nesses tecidos, a hiperglicemia gera um aumento intracelular de glicose, que é metabolizada pela aldose-redutase, sendo reduzida a sorbitol (um tipo de poliol) e depois a frutose. (CRAWFORD *et al.*, 2000).

Os níveis acumulados de sorbitol e frutose provocam aumento da osmolaridade intracelular e influxo de água, causando uma lesão celular osmótica. Os níveis elevados de sorbitol em conjunto a outros mecanismos como glicação não enzimática, lesão oxidativa e formação de imunocomplexos são alguns dos processos patogênicos desencadeadores da microangiopatia, hipoxia tecidual e vasodilatação, que levam à agressão dos tecidos periodontais. (LUGHETTI *et al.*, 1999).

4.4.3. Alterações da saliva

A saliva é o principal agente de defesa da boca. Alterações na sua qualidade e quantidade impactam a saúde oral. No DM, as principais alterações encontradas na saliva são hipossalivação e alteração da sua composição, principalmente aquelas que estão relacionadas ao aumento dos níveis de glicose, potássio, cálcio, magnésio, proteínas, alfa-ami-lase, IgA, IgG e alta atividade da peroxidase. (FERREIRA *et al.*, 2004) (LOPEZ *et al.*, 2003).

A hipossalivação pode acontecer como resultado de neuropatia autonômica, doença microvascular, hiperglicemia, uso de compostos hipoglicêmicos e pH ácido. (AREN *et al.*, 2003).

Esse distúrbio é muito encontrado em pacientes diabéticos, e pode causar úlceras, queilites e língua fissurada. (FERREIRA *et al.*, 2004).

A xerostomia ou sensação de boca seca é diferente da hipossalivação por não apresentar redução do fluxo salivar. A maior quantidade de glicose na saliva e líquido gengival crevicular favorece o crescimento bacteriano, diminui a capacidade dos fibroblastos em promover a cicatrização e aumenta a produção de ácido lático, reduzindo o pH e diminuindo a atividade tampão da saliva, os quais são fatores de risco para cárie e doença periodontal. O alto teor de cálcio na saliva predispõe à formação de cálculo e fatores irritativos nos tecidos periodontais. (SOUZA *et al.*, 2003).

O aumento da atividade do sistema peroxidase salivar (SPS) pode favorecer para o desenvolvimento de gengivite através do exsudato de leucócitos no fluido cervical gengival. (AREN *et al.*, 2003). Juntos, esses mecanismos aumentam risco para DP.

4.4.4. Distúrbios dos neutrófilos

Em diabéticos, a ação dos neutrófilos polimorfonucleares está alterada devido à diminuição da quimiotaxia, aderência, fagocitose e destruição intra-celular, o que diminui a capacidade imunológica e a resposta inflamatória desses pacientes. (SOUZA *et al.*, 2003) (ALVES *et al.*, 2003).

Estas mudanças são causadas, em parte, pela hiperglicemia e acúmulo de AGEs, que provocam ativação contínua dos polimorfonucleares (resposta hiperinflamatória) com ativação espontânea da cadeia oxidativa e liberação da mieloperoxidase, elastase e outros elementos dos grânulos neutrofílicos. (SOUZA *et al.*, 2003).

4.4.5. Secreção de citocinas e mediadores inflamatórios versus lipopolissacarídeos

Diabéticos apresentam níveis séricos e salivares de interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e prostaglandina E2 (PGE 2) mais elevados do que não-diabéticos. Graves & Cochran relataram ligação da IL-1 com a perda de inserção conjuntiva e reabsorção óssea alveolar. (GRAVES *et al.*, 2003).

A IL-6 também está elevada na DP e pode estar envolvida na patogênese da retinopatia diabética. (NOMA *et al.*, 2004).

O TNF- α , produzido por macrófagos ativados por bactérias gram-negativas, estimula a expressão de prostaglandinas e a produção de enzimas líticas como as metaloproteinases e limita o reparo celular através da indução da apoptose de células produtoras da matriz. (SOUTHERLAND.,*et al.*, 2006).

Outra ação do TNF- α seria a indução de resistência insulínica com diminuição do controle metabólico do DM. (NOMA *et al.*, 2004)

Wright e cols. relatam que o fator de crescimento transformante beta (TGF β) estimula a produção de componentes da matriz extracelular por fibroblastos, função importante para a regeneração dos tecidos periodontais. (WRIGHT *et al.*, 2003).

A PGE 2 induz a vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e estimula a síntese de metaloproteinases, gerando à destruição de tecido conjuntivo. A PGE 2 também age no tecido ósseo induzindo a síntese de colagenase por osteoblastos, facilitando o início da reabsorção óssea alveolar. Acredita-se, também, que as prostaglandinas sensibilizem as células ósseas a outros mediadores químicos, contribuindo para a reabsorção óssea. Estudos realizados em cachorros Beagles concluem que a suspensão da PGE2, através de drogas que atuam na sua síntese, diminui sensivelmente a perda de inserção conjuntiva e a reabsorção óssea alveolar, levando a progressão da doença periodontal. (PAQUETTE *et al.*, 2000).

4.4.6. Alterações do tecido conjuntivo

O tecido conjuntivo dos diabéticos tem seu metabolismo afetado devido à redução da função e número de fibroblastos, menor síntese, maturação e estabilidade do colágeno, e maior quantidade de plasmócitos. (FERREIRA *et al.*, 2004).

As características funcionais de várias moléculas da matriz extracelular são modificadas pela ação dos AGEs. O colágeno foi a primeira proteína em que se observou a existência de ligações intermoleculares co-valentes produzidas pelos AGEs. (GUGLIUCCI *et al.*, 2000).

O mais resistente à degradação enzimática é o colágeno glicosilado. Isso dificulta a cicatrização normal do tecido danificado, que é observado no colágeno tipo IV proveniente da membrana basal glomerular quando exposta à ação das metaloproteinases. (RIVAS *et al.*, 1999).

A formação de AGEs no colágeno tipo IV na membrana basal dificulta a interação lateral dessas moléculas em uma estrutura tridimensional complexa que gera reticulação das fibras de forma anárquica, aumentando a permeabilidade. No colágeno tipo I, a agregação molecular resultante induz a uma distorção da estrutura molecular da fibrila. (GUGLIUCCI *et al.*, 2000).

O fator de crescimento de fibroblastos (FGF) tem a expressão do seu fator básico alterada nos pacientes diabéticos devido aos altos níveis de glicose, causando falta do crescimento das células do ligamento periodontal. (GREGHI *et al.*, 2002).

A fibronectina (sinalizador para as células do ligamento periodontal entre o meio intra e extracelular) sofre alterações devido aos elevados níveis de glicose, gerando mudanças morfológicas e morte das células desse ligamento; além disso, acontece uma diminuição da resposta quimiotática das células do ligamento periodontal para o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). (GREGHI *et al.*, 2002).

Esse pode ser um dos fatores que levam à dificuldade de cicatrização em pacientes diabéticos e à causa da destruição mais grave na doença periodontal. (GREGHI *et al.*, 2002).

O aumento da profundidade do sulco gengival com formação de bolsas gengivais e diminuição da pressão de oxigênio (PO₂) facilita a proliferação bacteriana, ocasionando um aumento da infecção e inflamação. (BARTOLD *et al.*, 2006).

4.4.7. Alterações microvasculares

A hiperglicemia causa modificações no balanço metabólico promovendo diversas alterações nos tecidos vasculares. Dentre as alterações destacam-se: glicosilação das apoproteínas (responsáveis pela captação de lipídios potencialmente aterogênicos), glicosilação do colágeno da parede dos vasos, aumento da agregação plaquetária com maior risco de tromboembolismo, aumento da permeabilidade vascular, alteração da atividade da proteína quinase estimulando insuficiência vascular periférica provocada pela proliferação das células musculares e acúmulo subendotelial de proteínas do plasma, como a albumina, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e imunoglobulina G (IgG). (ANTUNES *et al.*, 2003). (GUGLIUCCI *et al.*, 2000). (SOUZA *et al.*, 2003). (PALMER *et al.*, 2005).

Essas alterações que ocorrem no tecido vascular do diabético modificam a difusão do oxigênio, transporte de nutrientes, migração de polimorfonucleares e monócitos/macrófagos e a difusão de anticorpos, gerando desequilíbrio fisiológico que aumenta a susceptibilidade dos tecidos à doença periodontal. (PALMER *et al.*, 2005).

4.4.8. Alterações genéticas e ambientais

Alterações genéticas podem elevar as chances de desenvolvimento do DM e doença periodontal. (KINANE *et al.*, 2005).

Os genes responsáveis pela susceptibilidade genética ao DM1 estão presentes em pelo menos 20 loci, denominados IDDM 1–15. (MELO *et al.*, 2006).

O IDDM 1 corresponde aos antígenos do sistema de histocompatibilidade humano (HLA). Nessa região, localizam-se alelos que aumentam e outros que diminuem a probabilidade de evolução para DM1. (ALVES *et al.*, 2006).

Além deles, os genes que controlam a síntese da interleucina (IL-1), TNF- α e fibrinogênio estão envolvidos na susceptibilidade à infecção periodontal. (SCANNAPIECCO *et al.*, 2004).

Os imunorreceptores, em particular o receptor Fc IyG a depender da mudança genética podem gerar uma maior agressividade e formas crônicas da periodontite. (TAKASHIBA *et al.*, 2006).

Desde que a DP passou a ser reconhecida como doença eco-genética, deve-se considerar também o efeito de fatores externos como mudanças locais e uso de medicamentos que causam impacto na estrutura do tecido conjuntivo periodontal e na gengiva. (BARTOLD *et al.*, 2006).

5.RESULTADOS

De acordo coma revisão de literatura, os resultados encontrados mostraram diversos mecanismos da diabetes que influenciam no desenvolvimento da doença periodontal. Como está exposto no quadro a seguir:

Quadro 1 – Mecanismo de ação do Diabetes Mellitus na Doença Periodontal

AUTORIA	MECANISMO DE AÇÃO DO DIABETES NA DOENÇA PERIODONTAL
Dimbarre, (1996)	Indução dos monócitos e linfócitos, gerando liberação de mediadores inflamatórios como as citocinas, causando destruição tecidual, formação de bolsas periodontais e destruição de osso alveolar.
Alveset <i>al.</i> ;(2006)	Insuficiência vascular periférica, que causam distúrbios de cicatrização, e alterações fisiológicas diminuindo a capacidade imunológica, aumentando a susceptibilidade às infecções, aumentando o risco para a Periodontite.
Grossi, (2000)	Aumenta a concentração de glicose e ureia no fluido cervical gengival alterando a constituição da placa dentobacteriana, estimulando o crescimento de espécies, como as anaeróbias gram-negativos.

Desjardins, (2011) Nery, (2008)	Ocorre mudanças no tecido vascular, alterando a dispersão do oxigênio, anticorpos, nutrientes, migração de monócitos e macrófagos, o que provoca a proliferação bacteriana, gerando o desequilíbrio fisiológico, resultando em um agravamento da infecção.
Brodaniet <i>al;</i> (2002)	A hipossalivação que facilita a adesão da placa ao dente, que é um dos fatores para surgimento da doença periodontal.
Terraet <i>al;</i> (2011)	A maior quantidade de glicose na saliva e líquido gengival cervical, irá favorecer o crescimento bacteriano, reprimir a eficiência dos fibroblastos em propiciar a cicatrização e aumentar a produção de ácido láctico, reduzindo o PH e diminuindo a atividade tampão da saliva.
Tomitaet <i>al;</i> (2002)	Metaloproteínas (MMP) ficam em valores anormais, a grande expressão da MMP na DM está associada a uma disfunção endotelial e apoptose celular e conseqüentemente a um atraso na cicatrização das úlceras e ocorrência de bolsas periodontais cada vez mais profundas em pacientes diabéticos.
Brodaniet <i>al;</i> (2002)	Atividade dos neutrófilos responsáveis por liberar de radicais livres de oxigênio que contribuem para um maior stress oxidativo é alterada através de uma ação reduzida dos leucócitos polimorfonucleares (PMN), como quimiotaxia, fagocitose e atividade bactericida intracelular, junto a isso, vemos que as proteínas Creativas (PCR) estão elevadas, elas são e perpetuação do estado inflamatório, reduzindo assim a habilidade de combater infecções.
Desjardins, (2011) Terra <i>et al;</i> (2011)	Aumento de Elastase (MMP-8), tem como missão a degradação de proteínas (elastina, colágeno) constituintes do tecido conjuntivo, o crescimento da sua atividade remete a um aumento da destruição tecidual nas zonas infectadas e conseqüentemente a um aumento da progressão da doença periodontal.

Dimbarre, 1996 Desjardins, (2011)	Interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e prostaglandina E2 (PGE2), são responsáveis manutenção da resposta imune, só que os diabéticos apresentam níveis séricos e salivares de secreção destes aumentado, gerando uma exacerbação da resposta inflamatória, que acarretará em danos periodontais.
Silva <i>et al;</i> (2010) Nery, (2008)	A formação de AGEs, que possui notável importância na patogênese das complicações da diabetes, estão envolvidas em alterações teciduais dentro do periodonto, e pacientes com pobre controle metabólico e elevados níveis de AGEs podem ser mais susceptíveis a um aumento da destruição tecidual.
Alves <i>et al;</i> (2007) Ângelo, (2013)	O tecido conjuntivo dos diabéticos tem seu metabolismo comprometido devido à redução da função e números de fibroblastos, menor síntese maturação e estabilidade do colágeno, e maior quantidade de plasmócitos.
Alves <i>et al;</i> (2007) Akita, 2015	As fibronectinas também sofrem alterações proporcionando mudanças morfológicas e morte das células desse ligamento, além disso sucede a restrição da resposta quimiotática das células do ligamento periodontal para o fator de crescimento derivado de plaquetas, o que leva a dificuldade de cicatrização, e causa destruição tecidual.

Fonte: Elaborado pelas autoras com dados extraídos da revisão (2023).

6. DISCUSSÃO

O Diabetes Mellitus e a doença periodontal são desordens que se relacionam. 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, relatam, Zambon *et al* (1988), Manouchehret *al* (1981) e McMullen *et al* (1981).

Segundo, Alves et al (2006), Coimbra et al (2009) e Tomita et al (2002) os meios pelo qual a diabetes irá colaborar para o desenvolvimento e progressão da periodontite incluem mudanças vasculares, disfunção de neutrófilos, síntese de colágenos e predisposição genética, além de mudanças na microbiota gengival. Entretanto, Greggi et al (2002) e Vernillo et al (2004) mostram que a microbiota periodontal em pacientes com DM é similar à de não-diabéticos (bactérias gram-negativas anaeróbicas como *Actinobacillus*, *Bacteróides* e *Porphyromonas*), outros fatores, como hiperglicemia e anormalidades da resposta imune do hospedeiro frente às infecções bucais, parecem ser os responsáveis pela maior prevalência desta complicação em diabéticos.

Estudos revisados por Júnior (2008), Alves et al (2006) e Desjardins (2011) relatam que, a associação dos AGEs com seus receptores (RAGEs) induz a produção excessiva de mediadores inflamatórios como a interleucina 1 e 6, fator de crescimento I, fator de necrose tumoral alfa, prostaglandina e fator estimulador de colônias dos granulócitos. Essas substâncias induzem a transformação do colágeno em compostos solúveis, mais resistentes à ação de enzimas e menos flexíveis, o que cooperam para a dificuldade de cicatrização, elas também ativam osteoclastos e colagenase, levando à destruição do osso e tecido conjuntivo, aumentando a progressão e a severidade da doença periodontal.

A formação de AGEs está relacionada ao prazo em que o organismo ficou exposto a hiperglicemia, evento que possui grande importância na patogênese das complicações da diabetes, uma vez que estão envolvidas em alterações teciduais dentro do periodonto, e pacientes com pobre controle metabólico e altos níveis de AGEs podem ser mais susceptíveis a um aumento da destruição tecidual, mostram Silva et al (2010) e Nery (2008). Alves et al (2006) e Ângelo (2013). Os mesmos autores relatam, ainda, que em pacientes diabéticos as alterações do tecido conjuntivo e vascular afetam a cicatrização dos tecidos normais, favorecendo o desenvolvimento da doença periodontal.

O tecido conjuntivo dos diabéticos tem seu metabolismo comprometido devido à redução da função e números de fibroblastos, menor síntese, maturação e estabilidade do colágeno, e maior quantidade de plasmócitos. Estudos de Grossi

(2000) e Nery (2008) concordam que a hiperglicemia reduz defesas do hospedeiro, causa alterações microvasculares e retardo na cicatrização, não conseguem eliminar satisfatoriamente os microrganismos patogênicos, aumentando o processo inflamatório.

Dimbarreet al (1996) e Alves et al (2007), relatam ainda em seus trabalhos, que quando ocorre falha na resposta do sistema imunológico, acontece a indução/ativação dos monócitos e linfócitos e, conseqüentemente, liberação de mediadores inflamatórios como as citocinas que, ao induzir a destruição tecidual, originam a formação de bolsas periodontais e destruição de osso alveolar.

A insuficiência vascular periférica, irá provocar distúrbios de cicatrização, e alterações fisiológicas que diminuem a capacidade imunológica, aumentando a susceptibilidade às infecções, sendo então um potencial risco para a Periodontite, de acordo com os estudos de Dimbarreet ao (1996) e Desjardins (2011). Os mesmos autores corroboram com a idéia de que as Citocinas e mediadores inflamatórios, interleucina-I (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNFa) e prostaglandina E2 (PGE2), são responsáveis pela iniciação e a manutenção da resposta imune. Porém os diabéticos apresentam níveis séricos e salivares de secreção destes aumentado, o que gera uma exacerbação da resposta inflamatória, ocasionando danos no periodonto.

Segundo Grossiet al (2000) a hiperglicemia eleva a concentração de glicose e ureia no fluido cervical gengival alterando constituição da placa dentobacteriana, estimulando o crescimento de algumas espécies, como as anaeróbias gram-negativos. Em consequência, e concordância, os estudos de Desjardins (2011) e Nery (2008) acrescentam que ocorrem mudanças no tecido vascular alterando a dispersão do oxigênio, anticorpos, nutrientes, migração de monócitos e macrófagos, o que facilita a proliferação bacteriana, desencadeando o desequilíbrio fisiológico, resultando em um agravamento da infecção. Somado a isso, Terraet al (2011) relata em seu estudo que, o maior incremento de glicose na saliva e líquido gengival cervical, induz o crescimento bacteriano, diminuindo a eficiência dos fibroblastos em propiciar a cicatrização e aumentar a produção de ácido láctico, reduzindo o PH e diminuindo a atividade tampão da saliva.

No DM pode se verificar abundantes abscessos periodontais, causando à destruição rápida do suporte ósseo ao redor dos elementos dentais, que compromete a preservação dos dentes na arcada. Tomitaet al (2002) explica que isso é devido ao fato das Metaloproteinases (MMPs) que são responsáveis pela degradação ou renovação celular, estarem em valores anormais. A grande expressão das MMPs na DM está associada a uma disfunção endotelial e apoptose celular e conseqüentemente a um retardo na cicatrização das úlceras e ocorrência de bolsas periodontais cada vez mais profundas em pacientes diabéticos. Em consonância, Desjardins (2011) e Terra et al (2011) relatam que pacientes diabéticos tem um aumento de Elastase (MMP-8) que é um marcador inflamatório não imunológico mais detectado no fluido cervical, em DP. Elas são liberados pelos PMN como consequência de interações bacterianas, tem como missão a degradação de proteínas (elastina, colágeno) constituintes do tecido conjuntivo, portanto, um crescimento na sua atividade remete a um aumento da destruição tecidual nas zonas infectadas e conseqüentemente a um aumento da progressão da doença periodontal. Desjardins (2011) mostra relatos da associação da IL-1 com a perda de inserção conjuntiva e reabsorção óssea alveolar. A TNF- α produzido por macrófagos ativados por bactérias gram-negativas induz a expressão de prostaglandina, limitando o reparo celular através da indução do apoptose de células produtoras da matriz. A PGE-2 induz a vasodilatação e estimula a síntese de metaloproteínas que degradam a matriz extracelular tecidual, causando à destruição do tecido conjuntivo, também irá atuar no tecido ósseo, induzindo a síntese de colagenase por osteoblastos, contribuindo para a reabsorção óssea alveolar, sendo que os estudos de Tomitaet al (2002). De acordo Alveset al (2006) e Akita (2015), se somam a essas afirmativas. Esses autores dizem ainda que o Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF) é modificado devido aos altos níveis de glicose, inibindo o crescimento das células do ligamento periodontal. As fibronectina também sofre alterações proporcionando mudanças morfológicas e morte das células desse ligamento, além disso sucede a restrição da resposta quimiotática das células do ligamento periodontal para o fator de crescimento derivado de plaquetas, o que leva a dificuldade de cicatrização, e causa destruição tecidual.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi observado através da revisão de literatura, que o DM está relacionado com diversas alterações que influenciam e predispõem a DP. O paciente diabético apresenta diversas alterações fisiológicas que alteram a capacidade imunológica e a resposta inflamatória. Tais alterações aumentam a susceptibilidade a desenvolver infecções, o que leva a um destaque entre a sua ligação com a DP, sendo esta considerada como a 6ª complicação mais ocorrente desta patologia, fatores, como hiperglicemia e anormalidades da resposta imune do hospedeiro em relação às infecções bucais, indicam ser os responsáveis pela maior incidência dessa complicação em diabéticos. Contudo, é relevante enfatizar as classes odontológica e médica a relação entre ambas condições, a fim de determinar plano de tratamento adequado, de qualidade e multidisciplinar, tendo em vista o processo curativo e de prevenção de danos.

REFERÊNCIAS

ALVES, C. D. A. D. *et al.* Atendimento odontológico do paciente com diabetes mellitus: recomendações para a prática clínica. **Re. Ci. Méd. biol**, Salvador, v. 5, n. 2, p. 97-110, mai./ago. 2006.

ALVES, C. *et al.* Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Salvador, v. 51, n. 7, p. 1050-1057, Dez./abr. 2007.

AKITA, M. S. **Periodontite em pacientes com Diabetes mellitus**. 2015. 67 p. Tese (Doutorado em medicina dentária) - Instituto superior de ciências da saúde Egas Moniz, 2015.

ÂNGELO, T. C. M. **Diabetes mellitus e doença periodontal**. 2013. 129 f. Tese de Doutorado - Instituto de ciências da saúde, Universidade Católica Portuguesa, Viseu, 2013.

BRANDÃO, D. F. L. M. O; SILVA, A. P. G; PENTEADO, L. A. M. Relação bidirecional entre a doença periodontal e a Diabetes Mellitus. **Odontologia clínico - científica (Online)**, Recife, v. 10, n. 2, p. 117-120, abr./jun. 2011.

BRODANI, M. A. *et al.*Diabete e Periodontite: a hora e a vez da medicina periodontal." **J Bras Med**, Rio Grande do Sul, v. 82, n.1, p. 32-34, jan./fev. 2002.

DESJARDINS, M. P. Inter-relação entre Diabetes Mellitus eDoença Periodontal. 2011.

DITTERICH, R. G. *et al.* Hábitos de higiene bucal e o papel da motivação no controle mecânico do biofilme dental. **Odontol. clín.-cient**, Ponta Grossa, v. 6 n. 2 p. 123-128, abr./jun. 2007.

GROSSI, S. A. A; DE PASCALI, P. M. Cuidados de enfermagem em diabetes mellitus. **Grupo Gen-AC Farmacêutica**, 2000.

JÚNIOR, A. B. N. **Inter-relação da doença periodontal e diabetes mellitus**. 2008. Tese de Doutorado - Universidade Autónoma de Nuevo León, México, 2008.

KLOKKEVOLD, P. R; MEALEY, B. L. Influência das condições sistêmicas sobre o Periodonto. In: CARRANZA. A. F. *et al.* (org.). **Periodontia clínica**. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2011. Cap. 27, p. 332-357.

MADEIRO, A. T; BANDEIRA, F. G; FIGUEIREDO, C. R. L. V. A estreita relação entre diabetes e a doença periodontal inflamatória. **Odontologia Clínico - Científica**. Recife, v. 4, n.1, p. 07-12, jan./abr. 2005.

MANOUCHEHR, P. M. *et al.* Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. **J Periodontol**, v. 52, n. 8, p. 410-5. 1981.

MARTINS, J. S. C. **A relação entre a Doença Periodontal e a Diabetes Mellitus**. 2013. 42 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Dentária) – Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, Universidade de Lisboa, 2013.

MCMULLEN, J. A. *et al.* Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and genetic predisposition to diabetes mellitus. **J Periodontol**, v. 52, n. 4, p. 167-173. 1981.

NEGRÃO, J. A. S; VIANA, J. A. Relação do mecanismo patogênico entre diabetes e doença periodontal. **Revista Saúde Multidisciplinar**, Campo Grande, v. 6, n. 2, p. 01-07, 2019.

NERY, C. F. Diabetes e a relação com as doenças periodontais. 2008.

NEVES, M. C. *et al.* Diabetes Mellitus e Doença Periodontal. **Revista portuguesa de diabetes**, Portugal, v. 14, n.2, p. 63-70, fev./mai. 2019.

SILVA, A. M. *et al.* A integralidade da atenção em diabéticos com doença periodontal. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 4, p. 2197-2206, nov./jan. 2010.

SOBRINHO, G. H. M. **Tratamento Periodontal em pacientes portadores de Diabetes Mellitus: revisão de literatura**. 2018. 31 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia Facsete, Faculdade de Sete Lagoas, Facsete.

TERRA, B. G. *et al.* O cuidado Odontológico do paciente portador de diabetes mellitus tipo 1 e 2 na atenção primária à saúde. **Revista de APS**, Rio Grande do Sul, v. 14, n. 2, abr./jun. 2011.

TOMITA, N. E. *et al.* Condições periodontais e diabetes mellitus na população nipo-brasileira. **Rev. Saúde Públ**, São Paulo, v. 36, n. 5, p. 607-613, out.2002.

ZAMBON, J. J. *et al.* Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. **J Periodontol**, v. 59, n. 1, p. 23-31, jan. 1988.