

**RAFAEL PASCHOAL ESTEVES LIMA**

**ESTUDOS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES  
MELLITUS GESTACIONAL E PERIODONTITE:  
CASO-CONTROLE, COORTE E REVISÃO  
SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

**Faculdade de Odontologia**

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**Belo Horizonte**

**2015**

**RAFAEL PASCHOAL ESTEVES LIMA**

**ESTUDOS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES  
MELLITUS GESTACIONAL E PERIODONTITE:  
CASO-CONTROLE, COORTE E REVISÃO  
SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Odontologia – área de concentração em Periodontia.

**Orientador: Prof. Dr. Fernando Oliveira Costa**

**Faculdade de Odontologia**

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**Belo Horizonte**

**2015**

## FICHA CATALOGRÁFICA

L732e 2015 T	<p>Lima, Rafael Paschoal Esteves. Estudos da associação entre diabetes mellitus gestacional e periodontite: caso controle, coorte e revisão sistemática com Meta-análise / Rafael Paschoal Esteves Lima. – 2015.</p> <p>153 f. : il.</p> <p>Orientador: Fernando de Oliveira Costa.</p> <p>Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.</p> <p>1. Diabetes gestacional. 2. Periodontites. 3. Citocinas. I. Costa, Fernando Oliveira. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV Título.</p>
--------------------	--

Elaborada pela Biblioteca da Faculdade de Odontologia - UFMG

“Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas, que já tem a forma do nosso corpo, e esquecer os nossos caminhos, que nos levam sempre aos mesmos lugares. É o tempo da travessia: e, se não ousarmos fazê-la, teremos ficado, para sempre, à margem de nós mesmos”

Fernando Pessoa

## AGRADECIMENTOS

Nenhuma conquista é resultado do esforço individual. Nesta etapa, em particular, cabe aqui o meu reconhecimento às pessoas que contribuíram para a realização deste projeto, e os meus sinceros agradecimentos.

Agradeço primeiramente a Deus, condutor maior de nossas vidas.

Agradeço à Fernanda. Faltam palavras para descrever o quanto foi significativa sua participação. Sem seu companheirismo, apoio, envolvimento e dedicação, com certeza, esta realização não seria possível. Seu incentivo foi extremamente significativo para me fazer seguir adiante. Ainda pude contar com a sua sincera compreensão e paciência. Muito obrigado, Fernanda!

Agradeço ao Lucas que, mesmo com pequena idade, tem me ensinado a modificar meus valores e meu olhar sobre a vida. Sua presença é uma enorme alegria e a vida toma outro significado.

Agradeço aos meus pais e aos meus irmãos. A certeza do apoio e incentivo de vocês é sempre um grande estímulo.

Agradeço ao Fernando. Não é possível mensurar o aprendizado resultante de sua orientação. Seu profissionalismo e sua inteligência foram os grandes condutores deste trabalho e seu caráter humanizado foi importante para a conclusão desta etapa.

Agradeço à Laís, da pós-graduação. Sua solidariedade, seu envolvimento e sua dedicação fizeram uma importante diferença nesta trajetória.

Agradeço à Diele Arantes pela oportunidade, pela confiança e pelo profissionalismo que permitiram tantas mudanças em minha vida.

Agradeço ao professor Luis Cota pela enorme contribuição e pela disponibilidade.

Agradeço à professora Tarcília pela generosa colaboração, pelo auxílio e disponibilidade.

Agradeço aos colegas de pós-graduação, especialmente à Renata, à Juliana e ao Bernardo, pela parceria neste processo de aprendizagem e formação profissional.

Agradeço aos colegas do Centro Universitário Newton Paiva, grandes mestres e exemplos a serem seguidos.

Agradeço à professora Carolina Martins pela disponibilidade e preciosa colaboração.

Agradeço aos professores Luiz César e Evandro Abdo, sempre grandes referências acadêmicas.

Agradeço à Giuliana, da USP de Ribeirão Preto, pela receptividade e colaboração.

Agradeço a todas as participantes que, gentilmente, concordaram em participar deste estudo, permitindo o aprimoramento do conhecimento científico.

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>17</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	<b>24</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>24</b>
<b>3.</b>	<b>ARTIGOS CIENTÍFICOS</b>	<b>26</b>
<b>3.1</b>	<b>Artigo 1</b>	<b>26</b>
<b>3.2</b>	<b>Artigo 2</b>	<b>45</b>
<b>3.3</b>	<b>Artigo 3</b>	<b>76</b>
<b>4.</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>120</b>
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>128</b>
<b>6.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>130</b>
<b>7.</b>	<b>APÊNDICES</b>	<b>143</b>

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

TABELA 1 Caracterização da amostra em relação às variáveis de interesse.

TABELA 2 Caracterização da amostra em relação às variáveis periodontais.

TABELA 3 Modelo de regressão multinomial para níveis de glicose sanguínea no grupo de DMG.

TABELA 4 Modelo de regressão multinomial para níveis de glicose sanguínea no grupo de DM tipo-1 ou DM tipo-2.

### Artigo 2

TABELA 1 Caracterização da amostra em relação às variáveis de interesse de acordo com o controle glicêmico em T1.

TABELA 2 Caracterização da amostra em relação à concentração de mediadores inflamatórios no sangue e na saliva de acordo com o controle glicêmico em T1.

TABELA 3 Caracterização da amostra em relação às variáveis periodontais de acordo com o controle glicêmico em T0 e T1.

TABELA 4 Caracterização da amostra em relação às variáveis periodontais de acordo com o diagnóstico endocrinológico em T0 e T1.

TABELA 5 Caracterização da amostra em relação às variáveis periodontais entre T0 e T1 de acordo com o controle glicêmico e com o diagnóstico endocrinológico.

### Artigo 3

TABELA 1 Características dos estudos incluídos de acordo com a data de publicação.

TABELA 2 Qualificação dos estudos de acordo com a NewCastle-Otawa Scale (NOS).



TABELA S1 Lista dos artigos excluídos após leitura de título/resumo e razões para exclusão.

TABELA S2 Estudos excluídos após análise de texto integral e razões para exclusão.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 Seleção dos artigos. Fluxograma com quatro fases do PRISMA (Moher et al. 2010) para a coleta de estudos, mostrando o número de estudos identificados, selecionados, elegíveis e incluídos na revisão e na meta-análise.

FIGURA 2 Meta-análise de quatro estudos transversais avaliando periodontite e odds para DMG.

FIGURA 3 Meta-análise de três estudos caso-controle avaliando periodontite e odds para DMG.

**LISTA DE ABREVIATURAS**

CPITN	Índice Periodontal Comunitário de Necessidades de Tratamento
PCR	Proteína c-reativa
DM	Diabetes Mellitus
DM tipo-1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM tipo-2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
GJN	Glicemia Jejum Normal
GJA	Glicemia Jejum Alterada
IC	Intervalo de confiança
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 $\beta$
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IMC	Índice de massa corporal
MMPs	Metaloproteinases da matriz
MMP-2	Metaloproteinase 2
MMP-9	Metaloproteinase 9
NCI	Nível clínico de inserção
OR	Razão das chances
PFGA	Produtos finais da glicosilação avançada
PGE2	Prostaglandina E2
PS	Profundidade de sondagem
SS	Sangramento à sondagem
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral $\alpha$

T0	Exame na época da gestação
T1	Exame após o parto

## RESUMO

A periodontite na gestante poderia induzir uma resposta inflamatória sistêmica e manifestação de um quadro de resistência à insulina. Três estudos foram realizados com o objetivo de analisar a associação entre periodontite e diabetes mellitus gestacional (DMG), a associação entre periodontite e o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo-2), em mulheres com DMG prévio, bem como a evidência científica sobre a associação entre periodontite e DMG. O estudo caso-controle incluiu 20 gestantes com DM tipo-1 ou DM tipo-2, 20 mulheres com DMG e 40 gestantes sem alterações endócrinas. Foram coletados dados sobre idade gestacional, peso, altura, níveis glicêmicos e realizado exame clínico periodontal. Os resultados demonstraram que mulheres com DMG apresentam alto índice de massa corporal (IMC) e idade materna elevada. Alta prevalência de periodontite foi observada, entretanto sem diferença estatística entre os grupos. O estudo longitudinal incluiu 49 mulheres portadoras de DMG prévio. Foram solicitados exames de glicemia em jejum, hemoglobina glicada e quantificação de proteína c-reativa (PCR) sanguínea. Foi realizado exame clínico periodontal durante a gestação e aproximadamente três anos, após o parto. Foi feita coleta de amostra de saliva total estimulada para quantificação dos níveis de interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), metaloproteinase 2 (MMP-2) e metaloproteinase 9 (MMP-9). A incidência de DM tipo-2, observada, foi de 18,4%. Não houve diferença significativa entre os grupos para a frequência de periodontite. Foi observada significativa associação entre elevados níveis de PCR e DM tipo-2. Demais parâmetros imunológicos não diferiram entre os grupos. Na amostra estudada, não foi observado impacto da periodontite no desenvolvimento do DM tipo-2, em mulheres com DMG prévio. A associação entre PCR sanguínea e o desenvolvimento do DM tipo-2 pode evidenciar a importância de um processo inflamatório na etiopatogênese do diabetes mellitus (DM). Um estudo de revisão sistemática com meta-análise foi conduzido por meio de pesquisa em três bases de dados eletrônicas. Dois pesquisadores foram responsáveis pela seleção dos estudos, avaliação qualitativa e extração dos dados. Cento e

noventa estudos foram selecionados. Desse total, 15 estudos foram selecionados para análise integral do texto. Oito estudos foram considerados elegíveis e 7 estudos entraram na meta-análise. Foi observada uma significativa associação entre periodontite e DMG na meta-análise de quatro estudos transversais (OR 1,67; 95% IC 1,20-2,32). Entretanto, o teste de sensibilidade para estudos caso-controle demonstrou falta de consistência dos dados (meta-análise de três estudos caso-controle: OR 1,69; 95% IC 0,68-4,21). Foi observada substancial heterogeneidade clínica, metodológica e estatística entre os estudos. A evidência científica não confirma a associação entre periodontite e DMG.

**Palavras-chave:** Citocinas; Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus Tipo 2; Diabetes Gestacional; Periodontite.

**Association studies between gestational diabetes mellitus and periodontitis: case-control, cohort and systematic review with meta-analysis**

**ABSTRACT**

The periodontitis in pregnant women could induce a systemic inflammatory response and lead to the development of insulin. Three studies were conducted with the aim of analyze the association between periodontitis and the gestational diabetes mellitus (DMG), the association between periodontitis and the development of type 2 diabetes mellitus (DM) in women with previous DMG and the scientific evidence on the association between periodontitis and DMG. A case-control study included 20 pregnant women with type-1 DM or type-2 DM, 20 women with DMG and 40 pregnant women without endocrine disorders were included. Gestational age, weight, height and blood glucose levels were recorded. Periodontal clinical examination was carried out. The results demonstrated that women with DMG are at high body mass index (BMI) and increased maternal age. High prevalence of periodontitis was observed, however not statistically different among the groups. A longitudinal study included 49 women with prior GDM. Blood glucose fasting, glycated hemoglobin and quantification of C-reactive protein (PCR) in the blood were requested. Clinical periodontal examination was performed during pregnancy and approximately three years after delivery. Collected stimulated whole saliva sample for quantification of interleukin-6 (IL-6), interleukin 10 (IL-10), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), metalloproteinase 2 (MMP-2) and metalloproteinase 9 (MMP-9) was performed. The incidence of type 2 DM observed was 18.4%. There was no significant difference between groups for the frequency of periodontitis. Significant association between higher blood levels of PCR and type 2 DM was observed. Other immunological parameters did not differ between groups. In our sample no impact of periodontitis on the development of type 2 DM in women with prior DMG was observed. The association between blood PCR and the development of type 2 DM can evidence the importance of an inflammatory process in the etiology of the type 2 DM. A systematic review

with meta-analysis was conducted through research in three electronic databases. Two researches selected the studies, assessed the methodological quality, and extracted the data. One hundred ninety studies were selected. From this total, 15 studies were selected for full text analysis. Eight studies were eligible and 7 studies entered in meta-analysis. There was a significant association between periodontitis and GDM in the meta-analysis of four cross-sectional studies (OR 1.67; 95%CI 1.20-2.32). However, sensitivity test for case-control studies showed lack of consistency of data (meta-analysis of three case-control studies: OR 1.69, 95%CI 0.68-4.21). There was substantial clinical, methodological, and statistical heterogeneity among the studies. The scientific evidence cannot affirm a association between periodontitis and GDM.

**Keywords:** Cytokines; Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Type 2, Gestacional Diabetes; Periodontitis.



The page features five large, thick blue circles scattered across the background. One circle is at the top center, another is on the right side overlapping the text, and three others are at the bottom, partially cut off by the edge of the page.

# INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

## 1 INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

As doenças periodontais compreendem um grupo de alterações de caráter inflamatório, infeccioso e multifatorial, que envolve os tecidos de proteção e sustentação dental. O processo inflamatório, decorrente da agressão bacteriana, é o principal responsável pela destruição das estruturas periodontais, observada na periodontite (Albandar 2002). Caracteristicamente, a periodontite apresenta-se como manifestação de sangramento gengival, alteração na morfologia e coloração gengival, migração apical do epitélio juncional, aumento da profundidade do sulco gengival, perda de inserção periodontal, perda do tecido ósseo e perda do ligamento periodontal. Com a evolução, a doença pode comprometer todo o tecido de sustentação e, conseqüentemente, a manutenção do dente (Page et al. 1997, Kinane 2001).

A complexa interação entre fatores do hospedeiro, ambientais e microbiológicos modifica a expressão da doença, determinando a ocorrência, a gravidade e, conseqüentemente, a sua manifestação clínica (Kinane 2001). A relação entre esses fatores é responsável pela variação individual na susceptibilidade à doença, na taxa de progressão e na resposta à terapia (Page et al. 1997). O papel fundamental do processo inflamatório na etiopatogênese da periodontite tem sido a base para sua associação a diversas alterações sistêmicas. A literatura científica é extremamente abrangente na área da medicina periodontal, prevalecendo estudos de associação da periodontite a doenças cardiovasculares (Gotsman et al. 2007, Tonetti 2009, Ramírez et al. 2014, Sandi et al. 2014), obesidade (Pataro et al. 2012), infecções respiratórias (Scannapieco 2006, Si et al. 2012), diabetes mellitus (Chavarry et al. 2009, Preshaw 2009, Silvestre et al. 2009, Esteves Lima et al. 2013, Poplawska-kita et al. 2014) e intercorrências gestacionais (Lopez et al. 2002, Cota et al. 2006, Siqueira et al. 2007, 2008, Heimonen et al. 2009, Radnai et al. 2009, Matula et al. 2012).

O diabetes mellitus (DM) inclui um grupo de desordens que afetam o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, caracterizadas pelo aumento nos níveis de glicose sanguínea (American Diabetes Association

2014). Esse quadro de hiperglicemia ocorre como consequência de uma deficiente secreção de insulina e/ou resistência periférica à ação da insulina (Mealey & Oates 2006). Sintomas clássicos do DM incluem poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada. Polifagia, visão turva, redução do crescimento, susceptibilidade a infecções e letargia, também podem estar associadas a um quadro de hiperglicemia crônica (Wilson et al. 2010).

O DM é um importante problema de saúde pública e grande causa de morbidade e mortalidade (Graves et al. 2007). Complicações associadas ao DM podem ser caracterizadas por natureza macrovascular, como doença cardiovascular e microvascular, como retinopatia, nefropatia e neuropatia periférica (American Diabetes Association, 2014). A retinopatia pode evoluir para um quadro de cegueira, enquanto a doença renal pode levar a grave disfunção do órgão. A neuropatia periférica pode levar a perdas sensoriais importantes, podendo acarretar em traumatismos, ulcerações, alterações gangrenosas e amputações. Os portadores da doença são mais susceptíveis a infecções, e um quadro de disfunção sexual pode também estar associado. Quanto às manifestações bucais, observa-se um retardo no processo de cicatrização, xerostomia e, principalmente, presença e maior gravidade de periodontite (Matthews 2002).

A atual classificação da Associação Americana de Diabetes (2014), baseada na patofisiologia de cada forma da doença, inclui quatro categorias principais: diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo-1), diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo-2), outros tipos específicos e diabetes mellitus gestacional (DMG). A intolerância à glicose ou pré-diabetes é uma condição sistêmica considerada intermediária entre o DM e uma situação de normalidade dos níveis glicêmicos (Matthews 2002, Mealey & Oates 2006).

Na etiopatogênese do DM tipo-2, prevalece a associação de uma condição de resistência à insulina a um quadro de deficiência relativa de insulina. Essa condição, anteriormente denominada diabetes não-insulino dependente, compreende cerca de 90% de todos os casos de DM. Normalmente, acomete população acima de 40 anos e muitos indivíduos afetados são obesos. O risco de desenvolver o DM tipo-2 aumenta com a idade, com a obesidade e com o sedentarismo. A hiperglicemia, nesse prevalente tipo de DM, apresenta um

desenvolvimento gradual podendo permanecer assintomática e não diagnosticada por vários anos (American Diabetes Association 2014).

Processos inflamatórios sistêmicos podem contribuir para o desenvolvimento do DM. A desregulação crônica da resposta inflamatória é uma característica de condições pré-diabéticas, do DM tipo-1 e do DM tipo-2, considerada um mecanismo central no desenvolvimento do DM. Marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa (PCR) e interleucina 6 (IL-6), podem estar associados com a resistência à insulina e com a função das células  $\beta$  pancreáticas. O processo inflamatório atua diretamente nas células  $\beta$  por meio da ativação de uma resposta imune, dentro da ilhota de Langerhans. Adicionalmente, mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), podem atuar localmente prejudicando a sinalização da insulina (Kahn et al. 2014).

O DMG é definido como qualquer grau de intolerância à glicose que tem seu início durante a gravidez. Apresenta uma prevalência de, aproximadamente, 7%, com uma variação entre 1 a 14% dependendo da população estudada (American Diabetes Association 2004). A prevalência do DMG, relatada no Brasil, é de aproximadamente 7,6% (Brasil 2006). Geralmente desenvolve-se no segundo trimestre de gestação e resolve-se espontaneamente após o parto (Hayes 2009). Fatores de risco para o desenvolvimento do DMG incluem obesidade, DMG prévio, elevada idade materna e história familiar de diabetes (Friedlander et al. 2007, Reece et al. 2009). O DMG apresenta complicações significativas como risco elevado de macrossomia fetal, de desordem hipertensiva materna e necessidade de cirurgia cesariana (Xiong et al. 2001, Hayes 2009). Mulheres portadoras de DMG têm risco aumentado de desenvolver DM tipo-2 após gravidez, enquanto seus filhos apresentam risco elevado para obesidade, intolerância à glicose e DM (American Diabetes Association 2004). Possíveis explicações sobre a etiopatogênese do DMG incluem deficiência na função de células  $\beta$  do pâncreas e diminuição da sensibilidade tecidual à insulina (Kuhl 1998). Tem sido sugerido, também, que processos inflamatórios e infecciosos podem ter um papel na patogênese do DMG. A presença de altos níveis de PCR, TNF- $\alpha$  e IL-6, em mulheres portadoras de DMG, sugere a associação de um quadro de infecção e

inflamação na etiopatogênese dessa endocrinopatia (Wolf et al. 2004, Atègbo et al. 2006).

O DM é considerado um fator de risco para a periodontite. Alterações na resposta imuneinflamatória de indivíduos portadores dessa endocrinopatia influenciam a maior prevalência, extensão e gravidade da periodontite (Lalla et al. 2000, Chávarry et al. 2009). A função das células imuneinflamatórias, incluindo neutrófilos, monócitos e macrófagos, está alterada na presença de hiperglicemia. A aderência, a quimiotaxia e a fagocitose de neutrófilos estão frequentemente deficientes, prejudicando a defesa contra a agressão bacteriana, o que poderia favorecer maior destruição periodontal. Enquanto a função de neutrófilos está reduzida, monócitos e macrófagos apresentam maior estimulação em resposta a antígenos bacterianos, resultando em elevada produção de citocinas pro inflamatórias. O quadro de hiperglicemia resulta, ainda, em inibição da proliferação de células osteoblásticas e da produção do colágeno. Há aumento na taxa de apoptose, levando a uma redução no número de células produtoras de matriz para manutenção da homeostase do periodonto, incluindo fibroblastos e osteoblastos. A redução dos níveis de proliferação e diferenciação, bem como aumento nos níveis de morte celular, pode estar associada a uma maior gravidade da periodontite, observada em indivíduos portadores de DM não controlado (Mealey & Oates 2006, Graves et al. 2007).

Em indivíduos com hiperglicemia, proteínas tornam-se irreversivelmente glicadas formando produtos finais da glicosilação avançada (PFGA), que estão fortemente associados a várias complicações diabéticas. Os PFGA ativam receptores encontrados em células musculares, endoteliais, neurônios, monócitos e macrófagos. O quadro de hiperglicemia aumenta a expressão desses receptores, bem como a interação entre os PFGA e os receptores no endotélio, aumentando a permeabilidade vascular. A interação entre os PFGA e os receptores em monócitos aumenta o estresse oxidativo, altera o fenótipo celular e resulta em maior produção de citocinas, como interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$  e prostaglandina E2 (PGE2) no fluido crevicular gengival de indivíduos com hiperglicemia (Lalla et al. 2000, Mealey & Oates 2006).

Alterações na homeostasia, maturação e síntese do colágeno são comuns em diabéticos. Em ambientes com alta concentração de glicose os fibroblastos produzem menor quantidade de colágeno e glicosaminoglicanos. Além da diminuição da síntese, o colágeno formado é mais susceptível à degradação pelas metaloproteinases da matriz (MMPs) como colagenases, que estão elevadas em indivíduos com hiperglicemia (Mealey & Oates 2006).

Por outro lado, é possível que a periodontite tenha um significativo impacto no quadro metabólico do DM. A periodontite contribui para a disseminação sistêmica de bactérias e produtos bacterianos induzindo um processo inflamatório sistêmico que pode iniciar e propagar um quadro de resistência à insulina. Mediadores inflamatórios como TNF- $\alpha$ , IL-6 e PCR podem contribuir para aumentar a resistência à insulina e, conseqüentemente, elevar os níveis de glicose sanguínea. Adicionalmente, bactérias periodontais poderiam translocar para o fígado, inibindo a sinalização da insulina e diminuindo a síntese de glicogênio (Ishikawa et al. 2013). Entretanto, é limitado e pouco claro o conhecimento sobre o impacto da periodontite no controle glicêmico e os mecanismos biológicos pelos quais o processo infeccioso periodontal pode influenciar o quadro de hiperglicemia. Alguns estudos demonstraram que o tratamento da periodontite não apresenta impacto significativo no controle metabólico de indivíduos portadores de DM (Promsudthi et al. 2005, Dag et al. 2009, Correa et al. 2010, Engebretson et al. 2013), enquanto outros ensaios clínicos demonstraram um efeito benéfico da terapia periodontal nos níveis glicêmicos de diabéticos (Stewart et al. 2001, Kiran et al. 2005, Navarro-Sanchez et al. 2007, Calabrese et al. 2011, Koromantzios et al. 2011, Moeintaghavi et al. 2012, Munenaga et al. 2013). Entretanto, é possível que a periodontite possa contribuir para o agravamento da glicemia em indivíduos com DM e para aumentar os riscos das complicações associadas ao DM (Taylor 2003, Darré et al. 2008, Teeuw et al. 2010). Portanto, baseado nesta plausibilidade biológica, a periodontite na gestante pode induzir uma resposta inflamatória sistêmica e, conseqüentemente, contribuir para um quadro de resistência à insulina e manifestação do DMG e/ou manifestação do DM tipo-2, após a gestação (Xiong et al. 2009, 2013).

Até o presente momento, poucos estudos avaliaram a relação entre periodontite e DMG (Novak et al. 2006, Xiong et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Habib 2009, Xiong et al. 2009, Ruiz et al. 2011, Chokwiriyaichit et al. 2013, Esteves Lima 2013, Bullon et al. 2014). Resultados desses estudos apresentam divergências e, portanto, ainda não há um consenso sobre a possível associação entre periodontite e DMG.

O único estudo publicado sobre o impacto da periodontite no desenvolvimento do DM tipo-2, em mulheres com história de DMG (Xiong et al. 2013), não demonstrou diferença significativa entre mulheres com DMG prévio, com e sem periodontite, na maioria dos índices de metabolismo de glicose avaliados. Por outro lado, muitos estudos têm avaliado o impacto da condição periodontal no controle glicêmico (Stewart et al. 2001, Kiran et al. 2005, Promsudthi et al. 2005, Navarro-Sanchez et al. 2007, O'Connell et al. 2008, Dag et al. 2009, Vergnes et al. 2009, Correa et al. 2010, Calabrese et al. 2011, Koromantzios et al. 2011, Moeintaghavi et al. 2012, Engebretson et al. 2013, Munenaga et al. 2013).

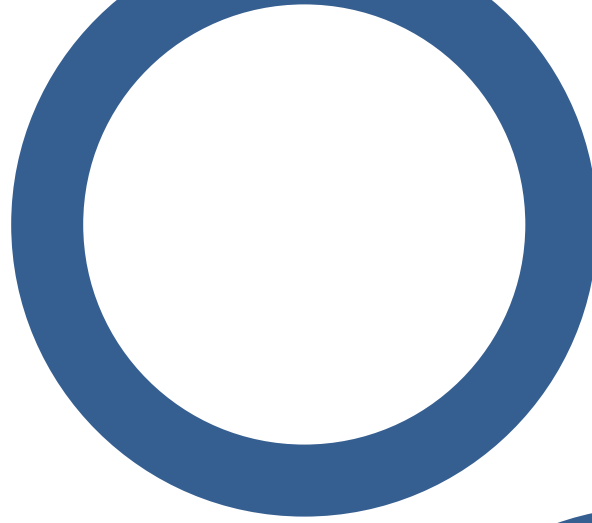
Revisões sistemáticas e meta-análises têm demonstrado que a terapia periodontal afeta positivamente o controle do DM (Darré et al. 2008, Teeuw et al. 2010, Borgnakke et al. 2013, Corbella et al. 2013, Engebretson & Kocher 2013, Liew et al. 2013, Sgolastra et al. 2013). Teeuw et al. (2010) observaram que o tratamento periodontal, em indivíduos com DM tipo-2, reduziu os níveis de hemoglobina glicada de 40% em média. Adicionalmente, os estudos de Darré et al. (2008), Corbella et al. (2013), Engebretson & Kocher (2013), Liew et al. (2013) e Sgolastra et al. (2013) evidenciam a efetividade da terapia periodontal na melhora do controle glicêmico de indivíduos portadores de DM tipo-2. Entretanto, ressaltam a heterogeneidade dos estudos e a necessidade de estudos adicionais para elucidação da relação entre periodontite e hiperglicemia.

De forma pontual, observa-se, tanto em relação à associação entre a periodontite e o DMG, quanto em relação à associação entre periodontite e o desenvolvimento do DM tipo-2 em mulheres com DMG prévio, uma escassa literatura até o presente momento. Não obstante, a saúde é um fenômeno multidimensional que envolve aspectos físicos, psicológicos e sociais interdependentes. Assim, este estudo justifica-se pela busca de maiores

conhecimentos sobre a associação entre periodontite e DMG e sobre a associação entre periodontite e DM tipo-2 em mulheres com DMG prévio, que permitam informações multidisciplinares e que possam gerar impacto na comunidade científica, incentivando estudos adicionais e promovendo programas específicos direcionados à saúde médica e odontológica em mulheres portadoras de DMG.



# OBJETIVOS



## 2 OBJETIVOS

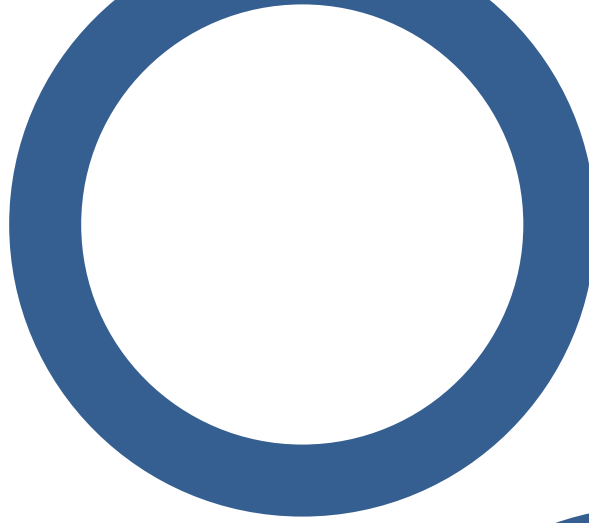
### 2.1 Objetivo geral

O objetivo principal do presente estudo é analisar a associação entre a periodontite e o DMG por meio de três estudos: um estudo caso-controle, um estudo coorte e uma revisão sistemática com meta-análise.

### 2.2 Objetivos específicos

- Descrever a condição periodontal e a prevalência de periodontite em gestantes com DM tipo-1 ou DM tipo-2, em mulheres com DMG e em gestantes sem DM, por meio de parâmetros clínicos periodontais.
- Verificar a associação entre DMG, DM tipo-2 e a condição periodontal.
- Verificar a associação entre a extensão e a gravidade dos parâmetros clínicos periodontais e a ocorrência do DMG e do DM tipo-2.
- Determinar a influência de variáveis de riscos sociais, comportamentais e biológicas associadas ao DMG, ao DM tipo-2 e à periodontite.
- Determinar a incidência de periodontite em mulheres com história de DMG prévio, por meio de parâmetros clínicos periodontais.
- Determinar a incidência de DM tipo-2 em mulheres com história de DMG prévio.
- Determinar a associação entre os marcadores bioquímicos interleucina 6, interleucina 10, fator de necrose tumoral  $\alpha$ , metaloproteinase 2 e metaloproteinase 9 na saliva e proteína C-reativa no sangue, com a ocorrência do DM tipo-2 e periodontite.
- Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para tentar responder se mulheres com periodontite têm maior possibilidade de desenvolver DMG.

# ARTIGO 1



## **Associação entre periodontite, diabetes mellitus gestacional e diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 em gestantes**

**Artigo aceito e publicado no Journal of Health & Biological Sciences (2015).**

### **Resumo**

**Introdução:** O diabetes é considerado um fator de risco para a periodontite. No entanto, é possível que a periodontite possa induzir um processo inflamatório sistêmico que poderá iniciar e propagar um quadro de resistência à insulina. O objetivo deste estudo foi analisar a associação entre periodontite, o diabetes mellitus gestacional (DMG), o diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo-1) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo-2) em mulheres grávidas.

**Métodos:** A amostra foi composta por 20 mulheres grávidas portadoras de DM tipo-1 ou DM tipo-2, 20 mulheres com DMG e 40 gestantes sem diabetes mellitus (DM). O exame periodontal incluiu a análise de sangramento à sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NCI). A periodontite foi definida como a presença de quatro ou mais dentes com, pelo menos, um sítio com PS  $\geq$  4 mm e NCI  $\geq$  3 mm associado a SS no mesmo sítio.

**Resultados:** Os resultados demonstraram associação entre DMG e idade materna elevada, alto índice de massa corporal (IMC) e hipertensão. A prevalência de periodontite observada foi de 55%, 40% e 42,5% para as gestantes com DM tipo-1 ou DM tipo-2 ( $p = 0,360$ ), para mulheres com DMG ( $p = 0,853$ ) e para gestantes do grupo controle, respectivamente.

**Conclusão:** A amostra apresentou alta prevalência de periodontite. Entretanto não houve diferença significativa entre as mulheres grávidas com DM tipo-1 ou DM tipo-2, as mulheres com DMG ou gestantes do grupo controle.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus tipo 1; Diabetes Mellitus tipo 2; Diabetes Gestacional; Periodontite.

## INTRODUÇÃO

A periodontite compreende um grupo de alterações caracterizadas pela destruição do tecido periodontal de suporte. A produção de mediadores inflamatórios, na patogênese da periodontite, desperta a atenção para o impacto sistêmico da periodontite e sua potencial associação com outras condições sistêmicas como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus (DM) e intercorrências gestacionais (Cota et al. 2006, Scannapieco 2006).

O DM inclui um grupo prevalente e heterogêneo de alterações que afetam o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, caracterizadas por um quadro de hiperglicemia. O diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo-1) corresponde, aproximadamente, a 10% dos casos de DM. Resulta da destruição de células  $\beta$  do pâncreas e consequente deficiência absoluta de insulina, normalmente diagnosticado em crianças e adolescentes. O início da doença ocorre frequentemente de forma abrupta e raramente afeta indivíduos obesos. No diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo-2) há a associação de uma condição de resistência à insulina a um quadro de deficiência relativa de insulina. Compreende cerca de 90% de todos os casos de DM. Normalmente acomete uma população acima de 40 anos e muitos dos indivíduos afetados são obesos. A hiperglicemia apresenta um desenvolvimento gradual, podendo permanecer assintomática e não diagnosticada por vários anos (American Diabetes Association, 2014). O diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como qualquer grau de intolerância à glicose que tem seu início durante a gravidez. Apresenta uma prevalência de aproximadamente 7% (American Diabetes Association 2004). Geralmente desenvolve-se no segundo trimestre de gestação e resolve-se espontaneamente após o parto (Hayes 2009). Fatores de risco, para o desenvolvimento do DMG, incluem obesidade, DMG prévio, elevada idade materna e história familiar de diabetes (Reece et al. 2009). Uma possível explicação sobre a etiologia e patogênese do DMG inclui deficiente função de células  $\beta$  do pâncreas e diminuição da sensibilidade tecidual à insulina (Kuhl 1998). Tem sido sugerido também que processos inflamatórios e infecciosos podem contribuir para a resistência à insulina e manifestação do DMG.

O DM é considerado um fator de risco para a periodontite. Alteração na resposta imune-inflamatória de indivíduos com DM influenciam a maior prevalência, extensão e gravidade da periodontite (Chávarry et al. 2009). Adicionalmente, é possível que a periodontite tenha um significativo impacto no controle metabólico de indivíduos com DM, contribuindo para a disseminação sistêmica de microorganismos e produtos bacterianos, induzindo um processo inflamatório sistêmico que poderia iniciar e propagar um quadro de resistência à insulina. Poucos estudos avaliaram a associação entre periodontite e DM em gestantes. O objetivo deste estudo foi analisar a associação entre periodontite, DMG, DM tipo-1 e DM tipo-2 em gestantes.

## **METODOLOGIA**

### *Amostra*

A amostra deste estudo caso-controle foi composta por gestantes que realizaram o acompanhamento pré-natal na Maternidade Odete Valadares, em Belo Horizonte, Brasil. Foram selecionadas aleatoriamente 20 gestantes com DM tipo-1 ou DM tipo-2, 20 mulheres com DMG e 40 gestantes sem DM. Os critérios de inclusão estabelecidos foram gestantes maiores de 18 anos, gestação única, idade gestacional superior a 28 semanas, presença de no mínimo 12 dentes e ausência de contra-indicação para o exame clínico periodontal. Casos de gestantes submetidas à terapia antibiótica ou terapia periodontal nos últimos três meses, risco de endocardite bacteriana e casos de portadoras da síndrome da imunodeficiência adquirida foram excluídos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (CAAE 0096.0.287.203-09). As participantes foram informadas sobre a pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### *Características sociodemográficas*

Dados sociais e demográficos foram coletados de cada participante por meio de um questionário estruturado. Foram os seguintes: dados sobre idade, estabilidade conjugal, escolaridade, paridade, hábito de fumar, consumo de

álcool, histórico de consultas odontológicas, presença de doenças sistêmicas e intercorrências em gestações anteriores. As participantes foram questionadas sobre a presença, duração e frequência do hábito de fumar para classificação em fumantes, não-fumantes e ex-fumantes (Tomar e Asma 2000).

#### *Dados médicos*

Por meio da análise do prontuário médico, foram coletados dados sobre a idade gestacional, peso materno, altura e dados referentes ao quadro metabólico das gestantes.

A idade gestacional foi estabelecida pelo médico responsável, durante consulta de pré-natal, considerando-se a data da última menstruação. Quando não foi possível determinar a data da última menstruação, a idade gestacional foi determinada pelo exame de ultrassonografia obstétrica.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso pelo quadrado da altura. Conforme a relação entre o IMC e a idade gestacional, as mulheres foram classificadas como baixo peso, peso adequado, sobrepeso e obesidade (Atalah et al. 1997).

Todas as gestantes foram submetidas ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG) nas primeiras consultas de pré-natal para rastreamento do DMG. Quando o exame inicial apresentou resultado negativo para o DMG, esse teste foi realizado novamente no período entre a 24<sup>a</sup> semana e a 28<sup>a</sup> semana de gestação. O teste foi realizado com medidas padrões de glicemia em jejum, 1 hora e 2 horas após ingestão de 75g de glicose anidra. Nessa curva, os pontos de corte considerados foram 95 mg/dl para análise em jejum, 180 mg/dl para a amostra coletada após 1 hora de ingestão da carga de glicose e 155 mg/dl para amostra coletada após 2 horas. Um único valor anormal no TOTG foi considerado suficiente para o diagnóstico do DMG.

#### *Exame clínico periodontal*

O exame periodontal foi realizado após consulta de pré-natal na Maternidade Odete Valadares. Foram registrados os parâmetros clínicos sangramento à sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NCI) de todos os dentes presentes. Esse exame foi realizado com a sondagem circunferencial manual e registro de 4 sítios por dente presente utilizando sonda

periodontal milimetrada, modelo UNC-15 Carolina do Norte (UNC-15, Hu-Friedy, Chicago, USA). Todas as participantes foram examinadas por um único profissional especialista em periodontia (RPEL). A concordância intraexaminador e respectivos valores Kappa não ponderado foram 0,90 para PS e 0,88 para NCI.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: terceiros molares, impossibilidade de determinação do limite amelocementário, dentes com alteração da morfologia gengival impedindo a realização da sondagem, dentes com lesão cariada extensa, dentes com procedimentos restauradores iatrogênicos impedindo a realização adequada do exame e presença excessiva de cálculo (Costa et al. 2007).

O critério utilizado para o diagnóstico de periodontite foi definido como a presença de quatro ou mais dentes com, no mínimo, um sítio com PS  $\geq$  4 mm e NCI  $\geq$  3 mm associado a SS no mesmo sítio (Gomes-Filho et al. 2007).

#### *Análise estatística*

Foi realizada análise descritiva e univariada para comparar as características entre os grupos controle, DMG e DM tipo-1 ou DM tipo-2. Os grupos foram comparados em relação às variáveis idade, estabilidade conjugal, escolaridade, tabagismo, consumo de álcool, primiparidade, hipertensão, IMC, glicemia em jejum, parto pré-termo prévio, aborto prévio e a presença de periodontite pelos testes Mann-Whitney e Qui-quadrado, quando apropriado. Caracterização da amostra e comparação entre os grupos, em relação aos parâmetros clínicos periodontais PS, NCI e SS, foi realizada pelo teste Mann-Whitney.

Regressão multinomial foi realizada para examinar a associação entre periodontite, DMG e DM tipo-1 ou DM tipo-2, considerando todas as variáveis categorizadas na amostra estratificada pelo nível de glicose. Todas as variáveis foram selecionadas para entrar no modelo e foram removidas manualmente até ficarem retidas somente variáveis significantes. Interações foram baseadas na plausibilidade biológica. A razão das chances (OR) e respectivo 95% IC foram calculados e reportados.



Os dados coletados foram analisados por meio de programa estatístico (SPSS versão 17.0, IBM, Chicago, USA). Os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade menor que 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

A tabela 1 apresenta a caracterização da amostra de acordo com as variáveis biológicas, comportamentais e sociais de interesse. A média de idade da amostra do grupo DM tipo-1 ou DM tipo-2 foi de 32,4 anos, de 32,3 anos para o grupo DMG e de 24,75 entre as gestantes do grupo controle. A maioria das gestantes portadoras de DM tinha entre 31 e 35 anos, enquanto 57,5% das mulheres do grupo controle tinham entre 18 e 25 anos. Quando os grupos DMG e DM tipo-1 ou DM tipo-2 foram comparados ao grupo controle, em relação à média de idade e à faixa de idade, uma diferença estatisticamente significativa foi observada. A amostra foi composta por mulheres com baixa escolaridade nos três grupos analisados. A estabilidade conjugal foi um relato frequente em todos os grupos. A primigestação foi relatada por 30% das gestantes com DM tipo-1 ou DM tipo-2, 20% das mulheres com DMG e 37,5% das gestantes do grupo controle. O hábito de fumar e o consumo de álcool foram pouco frequentes na amostra estudada. A hipertensão foi significativamente mais comum nas mulheres com DMG e com DM tipo-1 ou DM tipo-2. Em relação ao IMC, foi identificada uma significativa diferença entre o grupo controle e o grupo de mulheres portadoras de DMG. A obesidade foi diagnosticada em 55% das mulheres com DMG. Relato de prematuridade prévia foi baixo nos grupos, enquanto o relato de abortos anteriores foi mais frequente entre as gestantes do grupo controle.

A tabela 2 apresenta a caracterização da amostra em relação à condição periodontal. Mulheres portadoras de DM tipo-1 ou DM tipo-2 apresentaram maior prevalência de periodontite (55%). Entretanto, a prevalência de periodontite foi de 40% entre as mulheres com DMG e de 42,5% no grupo controle. Mulheres portadoras de DM tipo-1 ou DM tipo-2 apresentaram maior percentual de sítios com PS de 5 ou 6 mm e NCI  $\geq 3$  mm em relação ao grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos nos demais parâmetros avaliados.

Um modelo de regressão multinomial para os níveis de glicose sanguínea é apresentado na tabela 3 e na tabela 4. Somente a idade apresentou significância nas categorias de glicose acima de 106 mg/dl para DMG. Adicionalmente, somente a idade foi significativa na categoria de glicose de 96 a 125 mg/dl e na categoria de 106 a 125 mg/dl para gestantes com DM tipo-1 ou DM tipo-2. A periodontite não foi associada com os níveis alterados de glicose em qualquer grupo.

## **DISCUSSÃO**

O DM compreende um grupo de alterações metabólicas caracterizadas por altos níveis de glicose sanguínea. Alterações, no sistema imuneinflamatório, provocadas pelo quadro de hiperglicemia são responsáveis por uma maior susceptibilidade de indivíduos com DM a complicações, como doenças cardiovasculares, alterações visuais, neuropatias e nefropatias. A periodontite também tem sido considerada uma complicação associada ao DM (Chávarry et al. 2009). Resultados do nosso estudo demonstraram uma alta prevalência de periodontite em gestantes com DM tipo-1 ou DM tipo-2 em relação a gestantes sem DM, embora esta diferença não tenha sido considerada estatisticamente significativa. O pequeno número amostral do nosso estudo é uma limitação que pode refletir neste resultado.

Os altos níveis de glicose sanguínea levam à formação de produtos finais da glicosilação avançada (PFGA). Esses PFGA parecem ser os principais responsáveis pelas alterações observadas em indivíduos com DM. Esses indivíduos apresentam redução da função de neutrófilos. Entretanto, macrófagos e monócitos estão mais reativos e produzem citocinas pro inflamatórias de forma exagerada. Adicionalmente, esses indivíduos podem apresentar alterações na homeostasia, maturação e síntese do colágeno (Mealey & Oates 2006, Graves et al. 2007). Essas alterações podem explicar a relação entre DM e periodontite.

As complicações associadas com o DM, incluindo alterações periodontais, estão diretamente relacionadas com o controle glicêmico. Adicionalmente, o tempo de exposição à hiperglicemia exerce um significativo impacto na

expressão dessas complicações (Matthews 2002). Muitos estudos têm associado o DM tipo-2 à maior prevalência, extensão e gravidade da periodontite (Emrich et al. 1991, Westfelt et al. 1996, Taylor et al. 1998, Kaur et al. 2009, Newton et al. 2011). O DM tipo-2 é um fator de risco para a periodontite, entretanto as evidências são insuficientes para estabelecer uma relação entre DM tipo-1 e periodontite (Chávarry et al. 2009). A baixa idade dos indivíduos, com DM tipo-1, envolvidos nas pesquisas pode ser responsável pela falta de associação entre DM tipo-1 e periodontite, uma vez que periodontite em diferentes definições acomete mais indivíduos acima de 35-45 anos (Costa et al. 2007).

Em relação ao DMG, não é esperado que a alteração glicêmica possa influenciar o desenvolvimento da periodontite, pois o quadro de hiperglicemia, que se inicia durante a gestação, ocorre em um período de tempo curto e insuficiente para levar à perda dos tecidos periodontais de suporte. Essa é uma importante diferença quando se compara com outros tipos de DM, como DM tipo-2 ou DM tipo-1. O tempo é crítico para interação dos PFGA e, conseqüentemente, para o envolvimento na patogênese de complicações associadas com o DM (Kuhl 1998). Entretanto, a periodontite como processo infeccioso poderia contribuir para a manifestação da resistência à insulina observada nas mulheres com DMG.

Apesar do DMG apresentar fatores de risco bem estabelecidos, como elevada idade materna, alto IMC e história prévia de DMG, outros fatores podem estar envolvidos na sua patogênese. Dessa forma, a possibilidade de que um processo infeccioso sistêmico contribua para um quadro de resistência à insulina e, conseqüentemente, manifestação do DMG tem sido discutida (Wolf et al. 2004). A possível associação entre DMG e periodontite é pautada no fato de que a periodontite representa uma expressiva fonte de antígenos e produtos bacterianos e, portanto, pode ser um significativo fator no processo de desenvolvimento do DMG. Adicionalmente, a terapia periodontal pode contribuir para reduzir os níveis de mediadores inflamatórios como interleucina-6 (IL-6) e proteína c-reativa (PCR), diretamente relacionados com significantes alterações sistêmicas (Marcaccini et al. 2009). Apesar da alta prevalência de periodontite reportada, os resultados do nosso estudo não demonstraram

diferenças significativas entre mulheres com DMG e gestantes do grupo controle em relação à periodontite.

Um limitado número de estudos avaliou a associação entre DMG e periodontite (Novak et al. 2006, Xiong et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Xiong et al. 2009, Ruiz et al. 2011, Chokwiriyaichit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013). Adicionalmente, os resultados desses estudos diferem entre si, sem convergência para um conceito sólido sobre essa relação. Similarmente ao nosso trabalho, três estudos reportaram uma falta de associação entre DMG e periodontite (Novak et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Esteves Lima et al. 2013). Entretanto, quatro estudos demonstraram resultados positivos que suportam a hipótese de associação entre periodontite e DMG (Xiong et al. 2006, Xiong et al. 2009, Ruiz et al. 2011, Chokwiriyaichit et al. 2013). Além do número de estudos ser reduzido, significativas diferenças metodológicas são observadas entre eles. Diferenças notáveis especialmente em relação aos critérios de diagnóstico, tanto para o DMG quanto para a periodontite, são identificadas.

A definição de periodontite é uma questão pontual e permanece difícil estabelecer um consenso para definição de casos de periodontite que não subestime ou superestime a doença, e que realmente reflita um processo inflamatório e infeccioso que possa ter repercussão sistêmica. Um critério pode exercer um forte impacto nas taxas de prevalência da doença (Costa et al. 2009).

Resultados do nosso estudo demonstraram associação entre DMG e idade materna elevada, alto IMC e hipertensão crônica corroborando resultados de estudos prévios (Xiong et al. 2001, Lapolla et al. 2009, Xiong et al. 2009, Bener et al. 2011, Ruiz et al. 2011, Esteves Lima et al. 2013).

O DMG representa uma oportunidade única de intervenção precoce para prevenção do desenvolvimento do DM tipo-2, pois mulheres com DMG têm risco aumentado de desenvolver DM após a gestação. Esse fato reflete a importância de aprofundamento dos estudos sobre o DMG. Além disso, o DMG pode ainda apresentar graves consequências maternas e infantis como macrosomia e desordem hipertensiva materna (American Diabetes Association 2004). De forma real, o limitado número de estudos de associação entre DMG

e periodontite e seus resultados conflitantes convergem para a necessidade de estudos adicionais sobre essa associação.

Em relação à associação DMG e periodontite, deve ser ressaltada a possibilidade futura de desenvolvimento do DM tipo-2 em mulheres com DMG. O fato do DM tipo-2 ser um fator de risco para a periodontite sugere a importância de medidas preventivas para a periodontite no grupo de mulheres com DMG.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer ao Fernando Oliveira Costa, ao Luis Otávio Miranda Cota e à Renata Magalhães Cyrino.

## **REFERÊNCIAS**

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37:S81-S90.
2. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27:S88-S90.
3. Atalah ES, Castillo C, Castro R, Aldea A. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional em embarazadas. *Rev Med Chile*. 1997;125:1429-1436.
4. Bener A, Saleh NJ, Al-hamaq A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons. *Int J Womens Health*. 2011;3:367-373.
5. Chávarry NGM, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent*. 2009;7:107-127.
6. 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;84:857-862.

7. Costa FO, Cota LOM, Costa JE, Pordeus IA. Periodontal disease progression among young subjects with no preventive dental care: A 52-month follow-up study. *J Periodontol.* 2007;78:198-203.
8. Costa FO, Guimarães AN, Cota LOM, Pataro AL, Segundo TK, Cortelli SC, et al. Impact of different periodontitis case definitions on periodontal research. *J Oral Sci.* 2009;51:199-206.
9. Cota LOM, Guimarães AN, Costa JE, Lorentz TCM, Costa FO. Association between maternal periodontitis and an increased risk of preeclampsia. *J Periodontol.* 2006;77:2063-2069.
10. Dasanayake AP, Chhun N, Tanner ACR, Craig RG, Lee MJ, Moore AF, et al. Periodontal pathogens and gestational diabetes mellitus. *J Dent Res.* 2008;87:328-333.
11. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1991;62:123-131.
12. Esteves Lima RP, Miranda Cota LO, Costa FO. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol.* 2013;84:1257-1265.
13. Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJ, Dos Santos CA, Soledade KR, Magalhães MA, et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J Clin Periodontol.* 2007;34:957-963.
14. Graves DT, Liu R, Oates TW. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis – impact on periodontal pathosis. *Periodontol* 2000. 2007;45:128-137.
15. Hayes C. Long-term prognostic factors in the diagnosis of gestational diabetes. *Br J Nurs.* 2009;18:523-526.
16. Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, Schwahn C, Wallaschofski H, Schipf S, et al. Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol.* 2009;36:765-774.
17. Kuhl C. Etiology and Pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:19B-26B.

18. Lapolla A, Dalfrá MG, Bonomo M, Parretti E, Mannino D, Mello G, et al. Gestational diabetes mellitus in Italy: a multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145:149-153.
19. Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MC, de Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulation interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol.* 2009;80:594-602.
20. Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc.* 2002;68:161-164.
21. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006;77:1289-1303.
22. Newton KM, Chaudhari M, Barlow WE, Inge RE, Theis MK, Spangler LA, et al. A population-based study of periodontal care among those with and without diabetes. *J Periodontol.* 2011;82:1650-1656.
23. Novak KF, Taylor GW, Dawson DR, Ferguson JE, Novak J. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: exploring the link in NHANES III. *J Public Health Dent.* 2006;66:163-168.
24. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet.* 2009;373:1789-1797.
25. Ruiz DR, Romito GA, Dib SA. Periodontal disease in gestational and type I diabetes mellitus pregnant women. *Oral Dis.* 2011;17:515-521.
26. Scannapieco FA. Pneumonia in nonambulatory patients. The role of oral bacteria and oral hygiene. *J Am Dent Assoc.* 2006;137:21S-25S.
27. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol.* 1998;69:76-83.
28. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. *J Periodontol.* 2000;71:743-751.
29. Westfelt E, Rylander H, Blohme G, Joanasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetes. *J Clin Periodontol.* 1996;23:92-100.

30. Wolf M, Sauk J, Shah A, Smirnakis KV, Jimenez-Kimble R, Ecker JL, et al. Inflammation and glucose intolerance. A prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27:21-27.
31. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Pridjian G. Periodontal disease and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:1086-1089.
32. 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;80:1742-1749.
33. Xiong X, Sauders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynecol Obstet*. 2001;75:221-228.



Tabela 1 - Caracterização da amostra em relação às variáveis de interesse.

Variável	Grupos				
	Controle (n = 40)	DMG (n = 20)	p*	DM tipo-1 ou DM tipo-2 (n = 20)	p**
Idade em anos ( $\pm$ )	24,75 $\pm$ 5,15 (18 – 36)	32,30 $\pm$ 5,01 (24 – 42)	<0,001	32,40 $\pm$ 7,34 (19 – 45)	<0,001†
Faixa de idade (%)					
18 a 25	23 (57,5)	3 (15,0)		5 (25,0)	
26 a 30	12 (30,0)	4 (20,0)		2 (10,0)	
31 a 35	4 (10,0)	8 (40,0)		7 (35,0)	
36 a 40	1 (2,5)	4 (20,0)		3 (15,0)	
$\geq$ 41	0 (0,0)	1 (5,0)	<0,001	3 (15,0)	<0,001‡
Estabilidade conjugal (%)					
Com parceiro	33 (82,5)	18 (90,0)		16 (80,0)	
Sem parceiro	5 (12,5)	1 (5,0)		3 (15,0)	
Outros	2 (5,0)	1 (5,0)	0,658	1 (5,0)	0,964‡
Escolaridade em anos (%)					
Analfabeto	1 (2,5)	0 (0,0)		1 (5,0)	
$\leq$ 8	20 (50,0)	11 (55,0)		10 (50,0)	
9 a 12	17 (42,5)	8 (40,0)		9 (45,0)	
$\geq$ 13	2 (5,0)	1 (5,0)	0,900	0 (0,0)	0,736‡
Tabagismo (%)					
Não fumante	31 (77,5)	15 (75,0)		16 (80,0)	
Fumante	3 (7,5)	1 (5,0)		3 (15,0)	

Ex-fumante	6 (15,0)	4 (20,0)	0,845	1 (5,0)	0,386‡
Consumo de álcool (%)	1 (2,5)	1 (5,0)	0,611	1 (5,0)	0,611‡
Primiparidade (%)	15 (37,5)	4 (20,0)	0,170	6 (30,0)	0,566‡
Hipertensão (%)	2 (5,0)	7 (35,0)	0,002	5 (25,0)	0,023‡
IMC (%)					
Baixo peso	5 (12,5)	1 (5,0)		2 (10,0)	
Peso adequado	18 (45,0)	3 (15,0)		5 (25,0)	
Sobrepeso	9 (22,5)	5 (25,0)		6 (30,0)	
Obesidade	8 (20,0)	11 (55,0)	0,025	7 (35,0)	0,397‡
Glicemia em jejum (mg/dl)	NA	117,25 ±20,15 (97 – 183)		105,55 ±25,96 (65 – 183)	NA
Faixa de glicemia (%)					
≤ 95 mg/dl	NA	0 (0,0)		5 (25,0)	
96 a 105 mg/dl	NA	6 (30,0)		7 (35,0)	
106 a 125 mg/dl	NA	9 (45,0)		5 (25,0)	
≥ 126 mg/dl	NA	5 (25,0)	NA	3 (15,0)	NA
Parto pré-termo prévio (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	1 (5,0)	0,154‡
Aborto prévio (%)	10 (25,0)	2 (10,0)	0,171	1 (5,0)	0,059‡

\*comparação entre grupos controle e DMG; \*\*comparação entre grupos controle e DM tipo-1 ou DM tipo-2; † Teste Mann-Whitney; ‡ Teste Qui-quadrado; DMG = diabetes mellitus gestacional; DM tipo-1 = diabetes mellitus tipo 1; DM tipo-2 = diabetes mellitus tipo 2; IMC = índice de massa corporal; NA = não se aplica.

Tabela 2 – Caracterização da amostra em relação às variáveis periodontais.

Variável	Grupo		p*	DM tipo-1 ou DM tipo-2 (n = 20)	p**
	Controle (n = 40)	DMG (n = 20)			
Presença de periodontite (%)	17 (42,5)	8 (40,0)	0,853	11 (55,0)	0,360‡
Dentes presentes (±)	26,17 ±2,07 (19 – 28)	25,10 ±2,69 (18 – 28)	0,118	25,55 ±2,06 (20 – 28)	0,173†
Sítios com SS (%)	21,55	29,85	0,104	25,45	0,307†
Sítios com PS 4 mm e NCI ≥ 3 mm (%)	4,80	4,45	0,841	5,30	0,589†
Sítios com PS 5 a 6 mm e NCI ≥ 3 mm (%)	2,82	2,55	0,575	4,05	0,016†
Sítios com PS ≥ 7 mm e NCI ≥ 3 mm	0,10	0,15	0,479	0,45	0,185†

\*comparação entre grupos controle e DMG; \*\*comparação entre grupos controle e DM tipo-1 ou DM tipo-2; † Teste Mann-Whitney; ‡ Teste Qui-quadrado; DMG = diabetes mellitus gestacional; DM tipo-1 = diabetes mellitus tipo 1; DM tipo-2 = diabetes mellitus tipo 2; NCI = nível clínico de inserção; PS = profundidade de sondagem; SS = sangramento a sondagem.

Tabela 3 - Modelo de regressão multinomial para níveis de glicose sanguínea no grupo de DMG.

Variável	Coeficiente	Grupo DMG	
		OR (95% IC)	p
Glicose sanguínea 96 a 105 mg/dl			
Constante	-8,090	NA	0,013
Idade	0,189	1,208 (0,976 a 1,496)	0,083
Hipertensão	3,412	30,340 (2,898 a 317,635)	0,004
Glicose sanguínea 106 a 125 mg/dl			
Constante	-10,071	NA	0,001
Idade	0,293	1,341 (1,111 a 1,617)	0,002
Hipertensão	1,354	3,872 (0,322 a 46,562)	0,286
Glicose sanguínea $\geq$ 126 mg/dl			
Constante	-12,253	NA	0,002
Idade	0,342	1,408 (1,109 a 1,788)	0,005
Hipertensão	1,180	3,256 (0,162 a 65,294)	0,440

NA = não se aplica.

Modelo de principais efeitos; categoria de referência = controles.

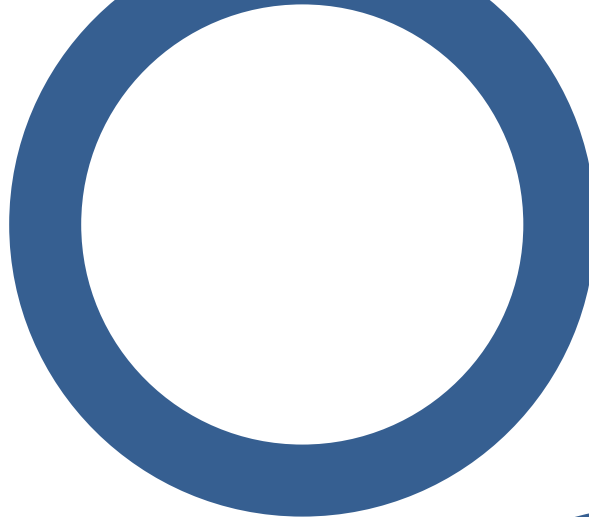
Tabela 4 - Modelo de regressão multinomial para níveis de glicose sanguínea no grupo de DM tipo-1 ou DM tipo-2.

Variável	Grupo DM tipo-1 ou DM tipo-2		
	Coefficiente	OR (95% IC)	p
Glicose sanguínea 96 a 105 mg/dl			
Constante	-7,883	NA	0,002
Idade	0,218	1,243 (1,055 a 1,466)	0,009
Glicose sanguínea 106 a 125 mg/dl			
Constante	-11,899	NA	0,002
Idade	0,329	1,389 (1,102 a 1,750)	0,005
Glicose sanguínea $\geq$ 126 mg/dl			
Constante	-7,373	NA	0,026
Idade	0,174	1,190 (0,961 a 1,475)	0,111

NA = não se aplica.

Modelo de principais efeitos; categoria de referência = controles.

# ARTIGO 2



## **Associação entre periodontite e diabetes mellitus tipo 2 em mulheres com diabetes mellitus gestacional prévio: aspectos epidemiológicos e imunológicos em um longitudinal de três anos**

### **Resumo**

**Introdução:** O objetivo deste estudo foi analisar a associação entre periodontite e o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo-2) em mulheres diagnosticadas com diabetes mellitus gestacional (DMG) previamente.

**Métodos:** A amostra deste estudo longitudinal foi constituída, inicialmente, por uma coorte de noventa mulheres portadoras de DMG prévio, submetidas a exame periodontal completo (T0). Decorrido o intervalo de aproximadamente 3 anos, quarenta e nove mulheres foram submetidas a novo exame periodontal (T1) e foram coletadas características biológicas, comportamentais e sociais de interesse para a periodontite e para o DM tipo-2. Foram solicitados exames de glicemia em jejum e hemoglobina glicada para diagnóstico do DM tipo-2. Adicionalmente, foi realizada a quantificação sanguínea da proteína c-reativa (PCR). Foram coletadas amostras de saliva total estimulada para quantificação dos níveis de interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), metaloproteinase 2 (MMP-2) e metaloproteinase 9 (MMP-9). Os parâmetros periodontais analisados em T0 e T1 incluíram sangramento à sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NCI). A periodontite foi definida pela presença de quatro ou mais dentes com, no mínimo, um sítio com PS  $\geq$  4 mm e NCI  $\geq$  3 mm associado a SS no mesmo sítio.

**Resultados:** A incidência de DM tipo-2 observada foi de 18,4% (n=9) e a incidência de periodontite foi de 10,2% (n=5). Não houve diferença significativa para a incidência de DM tipo-2 entre mulheres com e sem periodontite e nem associação com parâmetros periodontais de extensão e gravidade analisados. De todas as variáveis analisadas, somente foi observada uma significativa associação entre altos níveis sanguíneos de PCR e DM tipo-2.

**Conclusões:** Na amostra estudada, não foi observado impacto da periodontite no desenvolvimento do DM tipo-2 em mulheres com DMG prévio. A associação entre níveis sanguíneos de PCR e o desenvolvimento do DM tipo-2 evidencia a importância de um processo inflamatório na patogênese do DM tipo-2.

**Palavras-chave:** Citocinas; Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus Tipo 2; Diabetes Gestacional; Periodontite.



## INTRODUÇÃO

A periodontite é uma condição inflamatória dos tecidos periodontais, de origem infecciosa, caracterizada pela perda dos tecidos de sustentação dos dentes (Albandar 2002). A produção de mediadores inflamatórios na etiopatogenia da doença tem atraído a atenção para o impacto sistêmico da periodontite e sua relação com outras patologias, como doenças cardiovasculares, respiratórias, intercorrências gestacionais e diabetes mellitus (DM) (Cota et al. 2006, Gotsman et al. 2007, Chavarry et al. 2009, Esteves Lima et al. 2013).

O DM compreende um grupo de desordens caracterizadas pelos altos níveis de glicose na circulação sanguínea, e é considerado fator de risco para a periodontite (American Diabetes Association 2014). Alterações na resposta imune e inflamatória de indivíduos portadores de DM influenciam uma maior prevalência, extensão e gravidade da periodontite (Lalla et al. 2000, Chavarry et al. 2009). Por outro lado, o processo inflamatório periodontal pode contribuir para uma condição de resistência à insulina, com impacto no controle metabólico e manifestação do DM. A disseminação das bactérias e seus produtos pela periodontite induz a um processo inflamatório sistêmico, que pode iniciar e propagar um quadro de resistência à insulina. Altos níveis de mediadores inflamatórios como fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6) e proteína c-reativa (PCR), podem contribuir para o aumento da resistência à insulina (Taylor 2003, Darré et al. 2008, Teeuw et al. 2010). Adicionalmente, bactérias periodontais podem translocar para o fígado e inibir a sinalização da insulina, resultando em uma diminuição na síntese de glicogênio (Ishikawa et al. 2013). Recentes revisões sistemáticas têm demonstrado que a periodontite pode afetar negativamente o controle do DM (Borgnakke et al. 2013, Corbella et al. 2013, Engebretson & Kocher 2013, Liew et al. 2013, Sgolastra et al. 2013).

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é um quadro de hiperglicemia que tem seu início durante a gestação. Como outros tipos de DM, apresenta significativas complicações associadas e elevada morbidade. É expressivo o risco de mulheres portadoras de DMG desenvolverem diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo-2) após a gestação (Xiong et al. 2001). Portanto, o diagnóstico do

DMG constitui uma oportunidade de intervenção precoce em relação ao DM tipo-2 (American Diabetes Association 2004, Hayes 2009).

Ressaltando a possibilidade de que a periodontite pode contribuir para o desenvolvimento de uma resistência à insulina, essa condição, quando presente em mulheres portadoras de DMG, pode aumentar o risco de desenvolvimento do DM tipo-2 no período após a gestação. Entretanto, até o presente momento um único estudo avaliou o impacto da periodontite na incidência de DM tipo-2 em mulheres com DMG prévio (Xiong et al. 2013) apontando que mulheres com história de DMG e periodontite apresentam deficiente metabolismo de glicose. Nesse sentido, é pontual a necessidade de estudos adicionais e maiores esclarecimentos sobre esta possível associação.

Assim, o objetivo deste estudo *follow-up* foi analisar a associação entre periodontite e o desenvolvimento do DM tipo-2 em uma coorte de mulheres diagnosticadas com DMG previamente, decorrido o intervalo de três anos, e quantificar os mediadores inflamatórios PCR no sangue e IL-6, interleucina 10 (IL-10), TNF-  $\alpha$ , metaloproteinase 2 (MMP-2) e metaloproteinase 9 (MMP-9) na saliva.

## **METODOLOGIA**

### *Amostra*

A amostra deste estudo longitudinal foi constituída inicialmente por uma coorte de noventa mulheres portadoras de DMG prévio, identificadas em estudo caso-controle anterior da associação entre periodontite e DMG (Esteves Lima et al. 2013). Essas gestantes realizaram o acompanhamento pré-natal na Maternidade Odete Valadares, em Belo Horizonte, Brasil, no período entre fevereiro de 2010 e novembro de 2011, tendo recebido o diagnóstico de DMG.

Assim, essas noventa mulheres foram convidadas a participar da pesquisa por meio de contato telefônico ou via postal. Da amostra inicial não foi possível localizar trinta e nove mulheres e duas recusaram-se a participar. Portanto, a amostra final, decorrido 3 anos, foi composta por quarenta e nove mulheres diagnosticadas com DMG previamente.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão a presença de no mínimo doze dentes e ausência de contraindicações sistêmicas para o exame clínico periodontal. Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: casos de mulheres submetidas à terapia antibiótica ou terapia periodontal nos últimos três meses, bem como portadoras da síndrome da imunodeficiência adquirida (Cota et al. 2006, Siqueira et al. 2008).

Este estudo foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 28708814.6.0000.5149). As participantes foram informadas sobre os objetivos desta pesquisa e somente foram incluídas após manifestarem interesse mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

#### *Características sociodemográficas*

Dados sociais e demográficos foram coletados de cada participante por meio de um questionário estruturado com dados sobre: idade, escolaridade, renda familiar, data do parto, paridade, hábito de fumar, relato de DM, sintomas de DM, hábitos de higiene bucal, histórico de consultas odontológicas, presença de doenças sistêmicas, presença de parentes de primeiro grau portadores de DM e intercorrências gestacionais.

Quanto ao tabagismo foi registrada a presença, a duração do hábito e a frequência de cigarros fumados por dia. Foram consideradas fumantes, mulheres que relataram o consumo de cem ou mais cigarros na vida e que fumavam na época do exame. As participantes, que relataram o consumo de cem ou mais cigarros na vida e que não fumavam na época do exame, foram classificadas como ex-fumantes. As mulheres, que relataram nunca ter consumido cem ou mais cigarros na vida, foram consideradas não-fumantes (Tomar & Asma 2000).

#### *Dados médicos*

Foram registrados peso e altura das participantes. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso pelo quadrado da altura. Conforme o IMC, as mulheres foram classificadas como baixo peso, peso adequado, sobrepeso e obesidade (World Health Organization 2000).

Foram solicitados exames de glicemia em jejum e hemoglobina glicada para cada participante. O exame com resultado apresentando níveis glicêmicos alterados foi realizado novamente para confirmação do diagnóstico de DM tipo-2. Foram considerados, para diagnóstico do DM tipo-2, os valores superiores a 125 mg/dl e 6,4%, respectivamente, para glicemia em jejum e hemoglobina glicada. O pré-diabetes foi diagnosticado na presença de valores superiores a 99 mg/dl, para glicemia em jejum, e 5,6%, para hemoglobina glicada de acordo com as recomendações da American Diabetes Association (2014). As quarenta e nove participantes foram divididas em dois grupos, conforme a normalidade ou alteração dos níveis glicêmicos, nominados como: grupo glicemia jejum normal (GJN) e grupo glicemia jejum alterada (GJA). Posteriormente a amostra foi subdividida em três grupos considerando o diagnóstico glicêmico: normal, pré-diabetes e DM tipo-2.

Adicionalmente, foi solicitado exame sanguíneo para avaliação dos níveis de PCR. Níveis de PCR inferiores a 5 mg/l foram considerados normais, enquanto valores iguais ou maiores que 5 mg/l foram considerados alterados (Ndrepepa et al. 2013).

#### *Exame clínico periodontal*

As participantes foram submetidas a exame clínico periodontal durante a gestação em estudo anterior (Esteves Lima et al. 2013), denominado exame basal (T0), para avaliação dos parâmetros sangramento à sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NCI). Em T0, foi possível identificar uma prevalência de periodontite de 40% na amostra de 90 mulheres com DMG (Esteves Lima et al. 2013).

Assim, 49 participantes foram submetidas a novo exame clínico periodontal no período de, aproximadamente, três anos após o parto ( $34,5 \pm 6,4$  meses), denominado exame final (T1). Esse exame foi realizado com a sondagem circunferencial manual e registro de quatro sítios (distal, vestibular, mesial e palatino/lingual) por dente presente utilizando sonda periodontal milimetrada, modelo UNC-15 Carolina do Norte e espelho clínico. Ressalta-se que o exame clínico periodontal foi realizado pelo mesmo pesquisador (RPEL), especialista em periodontia, responsável pelo exame inicial das participantes. Dados de

concordância intraexaminador para os parâmetros clínicos periodontais de interesse, tanto em T0 como T1, revelaram valores Kappa superiores a 0,90.

Os dados coletados foram registrados e avaliados individualmente para alocação de cada um dos critérios diagnósticos propostos, sendo, ainda, adotados os seguintes critérios de exclusão no exame periodontal: terceiros molares, impossibilidade de determinação do limite-amelocementário, dentes com alteração da morfologia gengival impedindo a realização da sondagem, dentes com lesão cáriosa extensa, dentes com procedimentos restauradores iatrogênicos impedindo a realização adequada do exame e presença excessiva de cálculo (Costa et al. 2007).

Os dados concernentes ao SS foram registrados para todas as superfícies avaliadas. O teste de sangramento foi realizado, durante o exame de sondagem, mediante a introdução cuidadosa da sonda no sulco gengival até o limite de sua base. A leitura do sangramento foi realizada entre 30 e 60 segundos após a sondagem. A ocorrência de SS foi registrada, em cada face de forma dicotômica, para sua presença ou ausência. A PS foi obtida mensurando-se a distância da margem gengival ao fundo do sulco ou bolsa gengival. O NCI foi determinado pela distância entre o limite amelo-cementário e o fundo do sulco ou bolsa gengival.

O critério utilizado para o diagnóstico de periodontite foi definido como a presença de quatro ou mais dentes com, no mínimo, um sítio com PS  $\geq$  4 mm e NCI  $\geq$  3 mm, associado a SS no mesmo sítio (Gomes-Filho et al. 2007). A periodontite foi classificada, ainda, quanto à extensão em localizada ou generalizada de acordo com o número de sítios envolvidos. Foi considerada localizada a periodontite com até 30% dos sítios afetados e generalizada quando mais de 30% dos sítios estavam afetados. Quanto à gravidade, a periodontite foi classificada em leve, moderada ou avançada considerando a quantidade de perda de inserção clínica: perdas de 1 a 2 mm forma leve, 3 a 4 mm moderada e  $\geq$  5 mm avançada (Armitage, 1999).

#### *Exame salivar*

Foi realizada coleta de amostra de saliva total estimulada para quantificação dos níveis de IL-6, IL-10, MMP-2, MMP-9 e TNF- $\alpha$ . A coleta, sempre que

possível, foi realizada no mesmo horário, considerando o período de duas horas após a última refeição. Para estímulo do fluxo salivar, as participantes mastigaram o hiperboloide por cinco minutos e a saliva produzida foi coletada em tubo milimetrado do tipo Falcon. A amostra de saliva permaneceu em caixa térmica com gelo e foi transportada, imediatamente, para o laboratório onde foi registrado o volume total de saliva, e a mesma centrifugada, a 3000 rpm, por 15 minutos a 4°C. Após a centrifugação, a saliva foi diluída na proporção 1:1 em uma solução de PBS (0,4 mM de NaCl e 10 mM de NaPO<sub>4</sub>) contendo inibidores de proteases (0,1 mM de Fluoreto de Fenil metil sulfonil, 0,1 mM de cloreto de benzetônio, 10 mM de EDTA e 0,01 mg/ml de aprotinina A) e 0,05% de Tween-20. A solução foi homogeneizada, distribuída em alíquotas e congelada a - 80°C até a realização da análise por ELISA.

As concentrações das citocinas IL-10, MMP-2, MMP-9 e TNF- $\alpha$  nas amostras de saliva foram determinadas pela técnica de sanduíche, utilizando o Kit DuoSet (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Limites de detecção foram para TNF- $\alpha$  31,2 a 1000 pg/ml, para MMP-9 390 a 12500 pg/ml, para MMP-2 125 a 4000 pg/ml e para IL-10 125 a 2000 pg/ml. A quantificação da IL-6 foi realizada utilizando o Kit its quantikine (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), com limite de detecção de 0,156 a 10 pg/ml. Ambas as técnicas foram realizadas de acordo com as especificações do fabricante. As concentrações foram expressas em pg/ml. A concentração de proteína total foi utilizada para corrigir os valores de citocinas para cada amostra. Os valores corrigidos foram expressos em pg/mg.

#### *Análise estatística*

Foi realizada, inicialmente, uma análise descritiva da amostra e uma análise comparativa das condições periodontais entre os períodos de T0 e T1. Para a análise comparativa das condições periodontais foi utilizado o teste de Wilcoxon para as variáveis quantitativas e o teste de McNemar ou Stuart-Maxwell (mais de 2 níveis de comparação) para as variáveis categóricas.

Para as análises univariadas, considerando os grupos GJN e GJA, foi utilizado o teste Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para as variáveis quantitativas e o teste de Qui-Quadrado ou Exato de Fisher para as variáveis categóricas. Posteriormente, foi verificada a influência de variáveis biológicas,

comportamentais e sociais na alteração dos exames de glicemia em jejum e hemoglobina glicada. Foi utilizada a regressão logística multinomial, adotando-se um nível de significância de até 25% nas análises univariadas como critério de entrada das variáveis e/ou por sua plausibilidade biológica.

Todos os dados coletados foram transcritos para uma base de dados e as análises realizadas por meio de um *software* estatístico (R versão 3.0.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) e consideradas significativas para uma probabilidade de significância inferior a 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

As características da amostra de acordo com as variáveis biológicas, comportamentais e sociais são apresentadas na tabela 1 para os grupos GJN e GJA. Observa-se ausência de diferenças significativas entre os grupos para dados sociodemográficos, paridade e tabagismo. Adicionalmente, e de forma esperada, diferenças significativas quanto ao IMC médio e valores de glicemia foram verificadas. Resultados similares foram observados na análise das variáveis biológicas, comportamentais e sociais da amostra subdividida em três grupos de acordo com o diagnóstico endocrinológico em T1. Verificou-se uma diferença significativa entre os grupos em relação ao IMC médio ( $p = 0,046$ ). A incidência de DM tipo-2 observada foi de 18,4% ( $n = 9$ ).

A tabela 2 apresenta a quantificação das variáveis bioquímicas para os grupos GJN e GJA. Adicionalmente, a PCR é descrita também de forma categórica. Aproximadamente 53% das mulheres do grupo GJA demonstraram alteração nos níveis de PCR, enquanto no grupo GJN esse percentual foi de 23,5% ( $p = 0,040$ ). Quando a PCR foi avaliada de forma quantitativa, uma média superior foi observada no grupo GJA ( $p = 0,077$ ). Para as variáveis IL-6, IL-10, MMP-2, MMP-9 e TNF- $\alpha$  não houve diferença significativa entre os grupos. Resultados similares foram observados na análise da concentração de mediadores inflamatórios no sangue e na saliva, de acordo com o diagnóstico endócrino. Houve uma diferença entre os grupos em relação à PCR descrita de forma categórica.

A caracterização da amostra, em relação à condição periodontal em T0 e T1 em relação aos grupos GJN e GJA, é apresentada na tabela 3. Em T1, a periodontite foi mais frequente (46,7%) entre as participantes do grupo GJA em relação ao grupo GJN (35,3%). Entretanto, essa diferença não foi considerada estatisticamente significativa, sendo que 38,8% da amostra apresentaram o diagnóstico de periodontite em T1. A incidência de periodontite no grupo GJA foi de 20%. Foi observada uma significativa diferença quanto à presença de dentes entre T0 e T1 na amostra, mas não houve diferença quando os grupos foram comparados. Mulheres do grupo GJA apresentaram maior percentual de sítios com SS e maior PS em relação às participantes do grupo GJN, embora essa diferença não tenha sido considerada estatisticamente significativa. Entre T0 e T1, as participantes do grupo GJA apresentaram um aumento significativo no número de sítios com SS e no número de sítios com PS igual a 4 mm e NCI  $\geq 3$  mm.

A caracterização da amostra em relação à condição periodontal em T0 e T1, considerando os três grupos de diagnóstico endocrinológico (normal, pré-diabetes e DM tipo-2), é apresentada na tabela 4. Não houve diferença significativa entre os três grupos para a frequência de periodontite nos dois momentos de exame. Em adição, a análise dos parâmetros periodontais não revelou significativa divergência entre os grupos.

A tabela 5 apresenta dados sobre a variação da condição periodontal entre os exames T0 e T1 para os grupos GJN e GJA e para os três grupos de acordo com o diagnóstico endocrinológico. No grupo GJA, foi maior o percentual de mulheres que desenvolveram periodontite entre T0 e T1. Adicionalmente, mulheres do grupo GJA apresentaram piora dos parâmetros periodontais entre T0 e T1. A presença de periodontite, concomitantemente em T0 e T1 ou somente em T1, foi mais frequente entre mulheres com diagnóstico de pré-diabetes, embora sem diferença significativa. Mulheres portadoras de DM tipo-2 apresentaram superior aumento na PS entre T0 e T1.

No modelo final de regressão logística múltipla, somente a PCR permaneceu significativa com o controle glicêmico (OR 1,31; 95% IC = 1,03-13,45;  $p = 0,046$ ). Semelhantemente, no modelo final de regressão logística multinomial, considerando os três grupos de diagnóstico (normal, pré-diabetes e DM tipo-2),



a PCR também foi a única variável que permaneceu significativa para o DM tipo-2 (OR 6,50;  $p = 0,022$ ).

Todas as análises foram realizadas utilizando, também, o exame de hemoglobina glicada para o diagnóstico endocrinológico. Resultados semelhantes aos reportados, utilizando a glicemia em jejum, foram observados para todas as variáveis. Ressalta-se que foi identificada uma alta e significativa concordância entre os exames de glicemia em jejum e hemoglobina glicada (Kappa = 0,841).

## **DISCUSSÃO**

A plausibilidade biológica de que o processo inflamatório, produzido pela periodontite, poderia contribuir para resistência à insulina e o desenvolvimento do DM tipo-2 também se aplica ao DMG. O número de estudos dedicados à análise da associação entre DMG e periodontite ainda é extremamente reduzido (Novak et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Habib 2009, Xiong et al. 2009, Ruiz et al. 2011, Chokwiryachit et al. 2013, Esteves Lima 2013, Bullon et al. 2014). Adicionalmente, os resultados dessas pesquisas são controversos. Habib (2009), Xiong et al. (2009), Ruiz et al. (2011), Chokwiryachit et al. (2013) demonstraram que a periodontite é significativamente mais frequente entre mulheres com DMG que em gestantes sem DMG. Entretanto, Novak et al. (2006), Dasanayake et al. (2008), Esteves Lima et al. (2013), Bullon et al. (2014) não identificaram diferença significativa na prevalência de periodontite entre gestantes com ou sem DMG. Diferenças metodológicas importantes, como o tamanho da amostra e o critério de diagnóstico para o DMG e para a periodontite coexistem e dificultam a comparação dos resultados entre os estudos.

Resultados do nosso estudo demonstraram que a periodontite não foi mais frequente entre mulheres com história de DMG e que desenvolveram DM tipo-2. Um único estudo (Xiong et al. 2013) examinou o impacto da periodontite no desenvolvimento do DM em mulheres com DMG prévio. Entretanto, diferenças metodológicas dificultam a comparação com nossos resultados. No trabalho de Xiong et al. (2013), mulheres com DMG prévio e periodontite foram

comparadas somente a mulheres sem ambas as doenças, não demonstrando diferença significativa para a maioria dos índices de metabolismo de glicose avaliados. Em adição, este estudo apresenta amostra e tempo de acompanhamento menores e utiliza valores médios glicêmicos, o que, no nosso entendimento, pode interferir nos resultados, dificultando comparações com o presente estudo. Em adição, nossos resultados não demonstraram associação entre os níveis de IL-6, IL-10, MMP-2, MMP-9 e TNF- $\alpha$  na saliva e DM tipo-2 ou pré-diabetes.

Alguns estudos verificaram que o tratamento da periodontite não apresenta impacto significativo no controle metabólico de indivíduos portadores de DM (Promsudthi et al. 2005, Dag et al. 2009, Correa et al. 2010, Engebretson et al. 2013). Entretanto, outros ensaios clínicos (Stewart et al. 2001, Kiran et al. 2005, Navarro-Sanchez et al. 2007, Calabrese et al. 2011, Koromantzios et al. 2011, Moeintaghavi et al. 2012, Munenaga et al. 2013) demonstraram um efeito benéfico da terapia periodontal nos níveis glicêmicos de diabéticos e revisões sistemáticas o têm confirmado (Darré et al. 2008, Teeuw et al. 2010, Borgnakke et al. 2013, Corbella et al. 2013, Engebretson & Kocher 2013, Liew et al. 2013, Sgolastra et al. 2013). A meta-análise realizada por Corbella et al. (2013) mostrou que a terapia periodontal foi responsável por uma redução nos níveis de hemoglobina glicada de 38%. Outros estudos de meta-análise têm demonstrado que a redução nos níveis de hemoglobina glicada, após terapia periodontal, pode variar de 36% a 65% (Teeuw et al. 2010, Engebretson & Kocher 2013, Liew et al. 2013, Sgolastra et al. 2013).

Assim, ressalta-se que o fato da amostra, incluída no nosso estudo, apresentar, em sua maioria, um quadro de periodontite mais localizada pode explicar essa divergência de resultados. Hipoteticamente, em uma amostra com uma periodontite mais generalizada, há maior translocação de bactérias e produtos bacterianos e maior possibilidade de uma repercussão sistêmica e, portanto, o impacto na resistência à insulina e no desenvolvimento de DM poderia ser mais evidente. Entretanto, apesar da não associação estatística, indivíduos com glicemia alterada apresentaram uma deterioração da condição periodontal entre os dois momentos de exame. Resultados evidenciaram aumento na

frequência de periodontite, na extensão, na gravidade, no percentual de sítios com SS, PS e perda de inserção.

Um estudo (Khader et al. 2010) avaliou o efeito da extração dos dentes no controle glicêmico de indivíduos portadores de DM tipo-2 demonstrando que indivíduos submetidos ao tratamento odontológico apresentam uma significativa e superior redução dos níveis de hemoglobina glicada em relação aos indivíduos que não receberam qualquer tratamento odontológico. Esse fato enfatiza a possibilidade de um processo infeccioso na cavidade bucal apresentar um impacto sistêmico, com repercussão no controle metabólico e desenvolvimento de um quadro de resistência à insulina.

Resultados similares aos observados no nosso estudo são descritos. Uma revisão sistemática (Costa et al. 2010) concluiu que indivíduos diabéticos e não diabéticos apresentam níveis semelhantes de IL-6 na saliva, evidenciando a falta de associação entre a IL-6, proveniente de um processo inflamatório na cavidade bucal e o DM. Em outro estudo (Duarte et al. 2012), a expressão dos marcadores IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$  no tecido gengival foi similar entre indivíduos com e sem DM. Níveis salivares de MMP-9, semelhantes entre indivíduos diabéticos e não diabéticos, foram observados por Collin et al. (2000). Por outro lado, a terapia periodontal tem demonstrado capacidade para redução dos níveis sanguíneos de citocinas inflamatórias como IL-6, PCR e TNF- $\alpha$  (Sun et al. 2011).

Além disso, a dificuldade de quantificação do processo inflamatório produzido pela periodontite deve ser considerada. A análise dos mediadores inflamatórios, presentes na saliva, fornece uma medida global do processo inflamatório bucal. Apesar das células inflamatórias, presentes na saliva, serem provenientes principalmente do fluido crevicular gengival, células de outros processos inflamatórios da cavidade bucal podem estar presentes, contribuindo para superestimar a inflamação proveniente da periodontite. Por outro lado, a diluição pela saliva pode subestimar a inflamação periodontal (Yoon et al. 2012).

Interessante ressaltar que, no presente estudo, os níveis sanguíneos de PCR foram significativamente associados ao desenvolvimento do DM tipo-2 na amostra de mulheres com história de DMG. Outro processo inflamatório

poderia contribuir para a elevação dos níveis de PCR e outros mediadores envolvidos na inflamação, favorecendo a manifestação do DM tipo-2. Esse fato pode sugerir o papel de um processo inflamatório sistêmico no desenvolvimento de um quadro de resistência à insulina. A inflamação sistêmica está significativamente elevada em indivíduos portadores de DM, incluindo altos níveis de PCR.

Recente revisão sistemática e meta-análise (Wang et al 2013) analisaram a associação entre os marcadores inflamatórios IL-6 e PCR e o risco de DM tipo-2. Resultados dessa revisão sistemática demonstraram uma significativa associação entre elevados níveis de IL-6 e PCR com o risco de DM tipo-2, evidenciando o processo inflamatório como preditor do desenvolvimento do DM tipo-2 (Wang et al 2013). Adicionalmente, a periodontite tem sido associada a altos níveis plasmáticos de PCR (Gomes-Filho et al. 2011). Esse fato torna plausível biologicamente o impacto da inflamação periodontal no DM. Portanto, graus diferentes de periodontite podem apresentar diferentes repercussões sistêmicas.

A incidência observada para DM tipo-2 em mulheres com história de DMG foi de 18,4%. Um estudo (Hummel et al. 2013) demonstrou que 38,8% das mulheres com DMG apresentavam pré-diabetes e 6,6% apresentavam DM tipo-2 em um período de 5,5 anos. Por outro lado, Lee et al. (2007) demonstraram que o risco de desenvolvimento do DM tipo-2 aumenta com o tempo. A revisão sistemática realizada por Kim et al. (2002) identificou uma grande variação na incidência de DM tipo-2 em mulheres com história de DMG de 2,6% a 70%. Essa grande variabilidade pode ser explicada pela diferença no tempo de acompanhamento, no critério de diagnóstico e na seleção da população com DMG.

O IMC elevado foi significativamente mais frequente nas mulheres com níveis glicêmicos alterados, diagnosticadas tanto com pré-diabetes quanto com DM tipo-2, embora não tenha permanecido no modelo final. A obesidade tem sido considerada um fator de risco para o desenvolvimento do DM tipo-2 (Kahn et al. 2014). Estudos investigando a associação entre periodontite e DMG têm demonstrado que o alto IMC está associado ao DMG (Dasanayake et al. 2008, Xiong et al. 2009, Ruiz et al. 2011, Chokwiriychit et al. 2013, Esteves Lima et

al. 2013, Bullon et al. 2014). Adicionalmente, a obesidade tem se mostrado associada à periodontite (Pataro et al. 2012).

No presente estudo, a idade elevada não se apresentou significativamente associada ao desenvolvimento do DM tipo-2 em mulheres com história de DMG. A idade materna elevada tem sido considerada um fator de risco para o desenvolvimento do DMG (Xiong et al. 2001, Lapolla et al. 2009, Esteves Lima et al. 2013). Adicionalmente, tem se demonstrado que a prevalência de DM tipo-2 aumenta com o aumento da idade (Kahn et al. 2014). A história de DMG, comum a todos os indivíduos incluídos nesta pesquisa, pode ser uma possibilidade para que a idade não tenha apresentado uma significativa divergência entre os grupos. O tamanho amostral poderia ser considerado uma limitação do presente estudo e que, também, contribuiria para esse resultado.

A perda de participantes por não localização, não resposta ou não adesão foi outra limitação do nosso estudo. Das noventa mulheres envolvidas na pesquisa, inicialmente, quarenta e nove permaneceram no estudo.

Na amostra estudada, não foi observado impacto da periodontite no desenvolvimento do DM tipo-2 em mulheres com DMG prévio. Entretanto, o número de estudos sobre o tema é extremamente reduzido. É possível que em outras populações, com diferentes condições periodontais, a periodontite possa ser considerada um fator de risco para o posterior desenvolvimento do DM tipo-2 em mulheres com história de DMG. Entretanto, são necessários estudos adicionais e, em diferentes populações, para aprimoramento do conhecimento sobre a relação entre essas duas doenças.

O aprimoramento do conhecimento sobre o DMG é importante, pois esta condição é uma oportunidade única para atuar preventivamente em relação ao DM tipo-2, doença com elevada morbidade e mortalidade. A incidência de DM tipo-2 em mulheres com história de DMG, observada nesse estudo, foi alta, o que justifica os esforços direcionados à identificação de possíveis fatores de risco associados.

Durante o acompanhamento do pré-natal, é necessário ênfase na abordagem multidisciplinar para o diagnóstico e o tratamento de processos inflamatórios

sistêmicos, minimizando os riscos de desenvolvimento de resistência à insulina.

Apesar de incertezas sobre o impacto da periodontite no desenvolvimento de DM tipo-2 em mulheres com história DMG, parece haver um conjunto de fatores que podem impactar no desenvolvimento e evolução dessas duas condições, sinalizando a necessidade de estudos adicionais.

## REFERÊNCIAS

1. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2002;29:177-206.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37:S81-S90.
3. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27:S88-S90.
4. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4:1-6.
5. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Clin Periodontol*. 2013;40:S135-S152.
6. Bullon P, Jaramillo R, Santos-Garcia R, Rios-Santos V, Ramirez M, Fernandez-Palacin A, et al. Relation of periodontitis and metabolic syndrome with gestational glucose metabolism disorder. *J Periodontol*. 2014;85:e1-e8.
7. Calabrese N, Aiuto FD, Calabrese A, Patel K, Calabrese G, Massi-Benedetti M. Effects of periodontal therapy on glucose management in people with diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*. 2011;37,456-459.
8. Chávarry NGM, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent*. 2009;7:107-127.

9. 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;84:857-862.
10. Collin HL, Sorsa T, Meurman JH, Niskanen L, Salo T, Rönkä H, et al. Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol Res.* 2000;35:259-265.
11. Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F, Del Fabbro M. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2013;4:502-509.
12. Correa FOB, Gonçalves D, Figueredo CMS, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SRP. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2010;37:53-58.
13. Costa FO, Cota LOM, Costa JE, Pordeus IA. Periodontal disease progression among young subjects with no preventive dental care: A 52-month follow-up study. *J Periodontol.* 2007;78:198-203.
14. Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, Palioto DB, Souza SL, Grisi MF, et al. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol.* 2010;81:384-391.
15. Cota LOM, Guimarães AN, Costa JE, Lorentz TCM, Costa FO. Association between maternal periodontitis and an increased risk of preeclampsia. *J Periodontol.* 2006;77:2063-2069.
16. Dag A, Firat ET, Arokan S, Kadiroglu AK, Kaplan A. The effect of periodontal therapy on serum TNF- $\alpha$  and HbA1c levels in type 2 diabetic patients. *Aust Dent J.* 2009;54, 17-22.

17. Darré L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab.* 2008;34:497-506.
18. Dasanayake AP, Chhun N, Tanner ACR, Craig RG, Lee MJ, Moore AF, et al. Periodontal pathogens and gestational diabetes mellitus. *J Dent Res.* 2008;87:328-333.
19. Duarte PM, Miranda TS, Lima JA, Dias Gonçalves TE, Santos VR, Bastos MF, et al. Expression of immune-inflammatory markers in sites of chronic periodontitis in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2012;83:426-434.
20. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetics outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2013;84:S53-S69.
21. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Seaquist ER, et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A<sub>1C</sub> levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2523-2532.
22. Esteves Lima RP, Miranda Cota LO, Costa FO. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol.* 2013;84:1257-1265.
23. Gomes-Filho IS, Coelho JMF, Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragão Farias NS, et al. Chronic periodontitis and c-reactive protein levels. *J Periodontol.* 2011;82:969-978.
24. Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJ, Dos Santos CA, Soledade KR, Magalhães MA, et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J Clin Periodontol.* 2007;34:957-963.
25. Gotsman I, Lotan C, Soskolne WA, Rassevsky S, Pugatsch T, Lapidus L, et al. Periodontal destruction is associated with coronary artery disease and periodontal infection with acute coronary syndrome. *J Periodontol.* 2007;78:849-858.



26. 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;3:143-154.
27. Hayes C. Long-term prognostic factors in the diagnosis of gestational diabetes. *Br J Nurs.* 2009;18:523-526.
28. Hummel S, Much D, Rossbauer M, Ziegler AG, Beyerlein A. Postpartum outcomes in women with gestational diabetes and their offspring: POGO study design and first-year results. *Rev Diabet Stud.* 2013;10:49-57.
29. Ishikawa M, Yoshida K, Okamura H, Ochiai K, Takamura H, Fujiwara N, et al. Oral Porphyromonas gingivalis translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832:2035-2043.
30. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014;383:1068-1083.
31. Khader YS, Al Habashneh R, Al Malalheh M, Bataineh A. The effect of full-mouth tooth extraction on glycemic control among patients with type 2 diabetes requiring extraction of all remaining teeth: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2010;45:741-747.
32. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. A systematic review. *Diabetes Care.* 2002;25:1862-1868.
33. Kiran M, Arpak N, Ünsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005;32:266-272.
34. Koromantzios PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycemic control. *J Clin Periodontol.* 2011;38:142-147.

35. Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontol* 2000. 2000;23:50-62.
36. Lapolla A, Dalfrá MG, Bonomo M, Parretti E, Mannino D, Mello G, et al. Gestational diabetes mellitus in Italy: a multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;145:149-153.
37. Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, Permezel M. Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes. A retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care*. 2007;30:878-883.
38. Liew AKC, Punnanithinont N, Lee YC, Yang J. Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust Dent J*. 2013;58:350-357.
39. Moeintaghavi A, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J*. 2012;57:31-37.
40. Munenaga Y, Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F. Improvement of glycated hemoglobin in Japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontal inflammation using adjunct topical antibiotics: results from the Hiroshima study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100:53-60.
41. Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2007;34:835-843.
42. Ndrepepa G, Siegmund B, Salvatore C, Fusaro M, King L, Kastrati A, et al. C-reactive protein and prognosis in women and men with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2013;14:264-269.

43. Novak KF, Taylor GW, Dawson DR, Ferguson JE, Novak J. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: exploring the link in NHANES III. *J Public Health Dent.* 2006;66:163-168.
44. Pataro AL, Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, Dupim Souza AC, Nogueira Guimarães Abreu MH, et al. Influence of obesity and bariatric surgery on the periodontal condition. *J Periodontol.* 2012;83:257-266.
45. Promsudthi A, Pimapansri S, Deerochanawong C, Kanchanasavita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis.* 2005;11:293-298.
46. Ruiz DR, Romito GA, Dib SA. Periodontal disease in gestational and type I diabetes mellitus pregnant women. *Oral Dis.* 2011;17:515-521.
47. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol.* 2013;84:958-973.
48. Siqueira FM, Cota LO, Costa JE, Haddad JP, Lana AM, Costa FO. Maternal periodontitis as a potential risk variable for preeclampsia: a case-control study. *J Periodontol.* 2008;79:207-215.
49. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2001;28:306-310.
50. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med.* 2011;50:1569-1574.
51. Taylor GW. The effects of periodontal treatment on diabetes. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:41S-48S.
52. Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33:421-427.

53. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. *J Periodontol*. 2000;71:743-751.
54. Wang X, Bao W, Liu J, Ouyang YY, Wang D, Rong S, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2013;36:166-175.
55. World Health Organization. The problem of overweight and obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. In: WHO technical report series number 894. Geneva; 2000. p. 5-15.
56. 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;80:1742-1749.
57. Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Xie Y, Delarosa RL, Maney P, Pridjian G, et al. Periodontal disease as a 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.
58. Xiong X, Sauders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynecol Obstet*. 2001;75:221-228.
59. Yoon AJ, Cheng B, Philipone E, Turner R, Lamster IB. Inflammatory biomarkers in saliva: assessing the strength of association of diabetes mellitus and periodontal status with the oral inflammatory burden. *J Clin Periodontol*. 2012;39:434-440.

Tabela 1 - Caracterização da amostra em relação às variáveis de interesse de acordo com o controle glicêmico em T1.

Variável	Amostra total	Controle glicêmico		p
		GJN	GJA	
n (%)	49	34 (69,4)	15 (30,6)	
Idade em anos (±)	35,3 (5,1)	34,9 (4,9)	36,1 (5,4)	0,317*
Estabilidade conjugal (%)				0,765†
Com parceiro	41 (83,7)	29 (85,3)	12 (80,0)	
Sem parceiro	7 (14,3)	4 (11,8)	3 (20,0)	
Outros	1 (2,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	
Escolaridade em anos (%)				0,482†
≤ 8	22 (44,9)	14 (41,2)	8 (53,3)	
9 a 12	25 (51,0)	19 (55,9)	6 (40,0)	
≥ 13	2 (4,1)	1 (2,9)	1 (6,7)	
Paridade (±)	2,4 (1,3)	2,4 (1,1)	2,2 (1,9)	0,136*
Tempo após parto em meses (±)	34,5 (6,4)	34,1 (6,3)	35,6 (6,8)	0,467*
Tabagismo (%)				
Fumante	2 (4,1)	2 (5,9)	0 (0,0)	1,000†
Ex-fumante	8 (16,3)	6 (17,2)	2 (13,3)	0,702†
Relato de DM (%)	4 (8,2)	0 (0,0)	4 (28,6)	0,005†
História familiar de Diabetes (%)	29 (59,2)	18 (52,9)	11 (73,3)	0,221†
IMC (%)				0,070†
Adequado	13 (26,5)	12 (35,3)	1 (6,7)	
Sobrepeso	16 (32,7)	11 (32,4)	5 (33,3)	
Obesidade	20 (40,8)	11 (32,4)	9 (60,0)	
IMC (média)	30,3 (7,5)	28,6 (6,8)	33,9 (7,7)	0,014*
Glicemia em jejum (média)	103 (33,6)	87,4 (7,5)	138,7 (42,2)	0,000*
Hemoglobina glicada (média)	5,5 (1,1)	5,0 (1,0)	6,9 (1,0)	0,000*

\* Teste Mann-Whitney; † Teste Qui-quadrado; DM = diabetes mellitus; GJN = glicemia jejum normal; GJA = glicemia jejum alterada; IMC = índice de massa corporal.

Tabela 2 – Caracterização da amostra em relação à concentração de mediadores inflamatórios no sangue e na saliva de acordo com o controle glicêmico em T1.

Variável	Controle glicêmico		p
	GJN (n=34; 69,4%)	GJA (n=15; 30,6%)	
PCR			0,040†
Normal	26 (76,5)	7 (46,7)	
Alterado	8 (23,5)	8 (53,3)	
PCR (mg/l)	5,4 (10,4)	7,8 (7,9)	0,077*
IL-10 (pg/mg)	24,8 (61,5)	31,2 (68,0)	0,723*
MMP-9 (pg/mg)	1356,4 (1053,1)	1136,4 (986,0)	0,641*
MMP-2 (pg/mg)	126,8 (150,7)	156,8 (163,2)	0,494*
IL-6 (pg/mg)	55,3 (93,4)	41,6 (73,3)	0,956*
TNF- $\alpha$ (pg/mg)	32,8 (90,1)	27,8 (58,8)	0,312*

\* Teste Mann-Whitney; † Teste Qui-quadrado; GJN = glicemia jejum normal; GJA = glicemia jejum alterada; PCR = proteína c-reativa; IL-6 = interleucina 6; IL-10 = interleucina 10; MMP-2 = metaloproteinase 2; MMP-9 = metaloproteinase 9; TNF- $\alpha$  = fator de necrose tumoral  $\alpha$ .

Tabela 3 – Caracterização da amostra em relação às variáveis periodontais de acordo com o controle glicêmico em T0 e T1

Variável	Amostra total	Controle glicêmico		p
		GJN	GJA	
n (%)	49	34 (69,4)	15 (30,6)	
Presença de periodontite (%)				
T0	20 (40,8)	16 (47,1)	4 (26,7)	0,221†
T1	19 (38,8)	12 (35,3)	7 (46,7)	0,451†
p	0,763‡	0,157‡	0,083‡	
Dentes presentes (±)				
T0	27,5 (3,0)	27,3 (3,2)	27,9 (1,9)	0,635*
T1	27,1 (2,9)	26,9 (3,3)	27,7 (2,2)	0,515*
p	0,002§	0,000§	0,427§	
Extensão da periodontite (%)				
Localizada T0	20 (40,8)	16 (47,1)	4 (26,7)	0,221†
Localizada T1	17 (34,7)	11 (32,4)	6 (40,0)	0,741†
p	0,404‡	0,096‡	0,317‡	
Extensão da periodontite (%)				
Generalizada T0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Generalizada T1	2 (4,1)	1 (2,9)	1 (6,7)	0,489†
p	0,157‡	0,317‡	0,317‡	
Gravidade da periodontite (%)				
Moderada T0	1 (2,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	1,000†
Moderada T1	3 (6,1)	2 (5,9)	1 (6,7)	1,000†
p	0,317‡	0,563‡	0,317‡	
Gravidade da periodontite (%)				
Avançada T0	19 (38,8)	15 (44,1)	4 (26,7)	0,341†
Avançada T1	16 (32,7)	10 (29,4)	6 (40,0)	0,515†
p	0,366‡	0,095‡	0,157‡	
Sítios com SS (%)				
T0	22,9 (15,9)	22,6 (15,7)	23,6 (17,0)	0,905*
T1	32,5 (21,7)	29,8 (20,6)	38,5 (23,7)	0,121*
p	0,001§	0,047§	0,004§	



Sítios com NCI $\geq$ 3 mm e PS				
4 mm (%)				
T0	2,8 (3,3)	2,9 (2,8)	2,7 (4,3)	0,314*
T1	4,0 (5,7)	3,7 (5,1)	4,8 (7,1)	0,315*
p	0,067§	0,3757§	0,009§	
Sítios com NCI $\geq$ 3 mm e PS				
5 a 6 mm (%)				
T0	2,2 (3,3)	2,2 (3,1)	1,8 (2,5)	0,740*
T1	2,1 (5,7)	2,1 (4,2)	2,3 (3,9)	0,456*
p	0,876§	0,868§	0,683§	
Sítios com NCI $\geq$ 3 mm e PS				
$\geq$ 7 mm (%)				
T0	0,1 (0,4)	0,2 (0,6)	0,1 (0,4)	0,178*
T1	0,1 (0,5)	0 (0,0)	0,1 (0,3)	0,635*
p	1,000§	0,371§	1,000§	

---

\* Teste Mann-Whitney; † Teste Qui-quadrado; ‡ Teste McNemar; § Teste Wilcoxon; NCI = nível clínico de inserção; PS = profundidade de sondagem; SS = sangramento à sondagem; GJN = glicemia jejum normal; GJA = glicemia jejum alterada.

Tabela 4 – Caracterização da amostra em relação às variáveis periodontais de acordo com o diagnóstico endocrinológico em T0 e T1.

Variável	Diagnóstico endócrino			p
	Normal	Pré-diabetes	Diabetes	
n	34 (69,4)	6 (12,2)	9 (18,4)	
Periodontite (%)				
T0	16 (47,1)	2 (33,3)	2 (22,2)	0,451†
T1	12 (35,3)	4 (66,7)	3 (33,3)	0,316†
p	0,157‡	0,157‡	0,317‡	
Dentes presentes (±)				
T0	27,3 (3,2)	28,7 (1,2)	27,4 (2,2)	0,548*
T1	26,9 (3,3)	28,3 (1,4)	27,2 (2,6)	0,626*
p	0,000§	1,000§	1,000§	
Extensão (%)				
Localizada T0	16 (47,1)	2 (33,3)	2 (22,2)	0,451*
Localizada T1	11 (32,4)	4 (66,7)	2 (22,2)	0,221*
p	0,096‡	0,157‡	1,000‡	
Extensão (%)				
Generalizada T0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Generalizada T1	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (11,1)	0,523*
p	0,317‡	-	0,317‡	
Gravidade (%)				
Moderada T0	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000*
Moderada T1	2 (5,9)	1 (16,7)	0 (0,0)	0,401*
p	0,563‡	0,317‡	-	
Gravidade (%)				
Avançada T0	15 (44,1)	2 (33,3)	2 (22,2)	0,547*
Avançada T1	10 (29,4)	3 (50,0)	3 (33,3)	0,647*
p	0,095‡	0,317‡	0,317‡	
Sítios com SS (%)				
T0	22,6 (15,7)	27,6 (16,7)	20,9 (17,7)	0,646*
T1	29,8 (20,6)	42,9 (19,0)	35,6 (27,1)	0,292*
p	0,047§	0,094§	0,024§	
Sítios com NCI ≥ 3 mm e PS 4 mm (%)				
T0	2,9 (2,8)	2,6 (3,5)	2,7 (5,1)	0,590*
T1	3,7 (5,1)	4,4 (2,6)	5,1 (9,2)	0,224*
p	0,375§	0,062§	0,090§	

Sítios com NCI $\geq$ 3 mm e PS				
5 a 6 mm (%)				
T0	2,2 (3,1)	2,5 (3,2)	1,3 (1,9)	0,776*
T1	2,1 (4,2)	3,1 (3,7)	1,8 (4,1)	0,793*
p	0,868§	0,787§	1,000§	
Sítios com NCI $\geq$ 3 mm e PS				
$\geq$ 7 mm (%)				
T0	0,2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,391*
T1	0,1 (0,4)	0 (0,0)	0,1 (0,3)	0,191*
p	0,371§	-	1,000§	

---

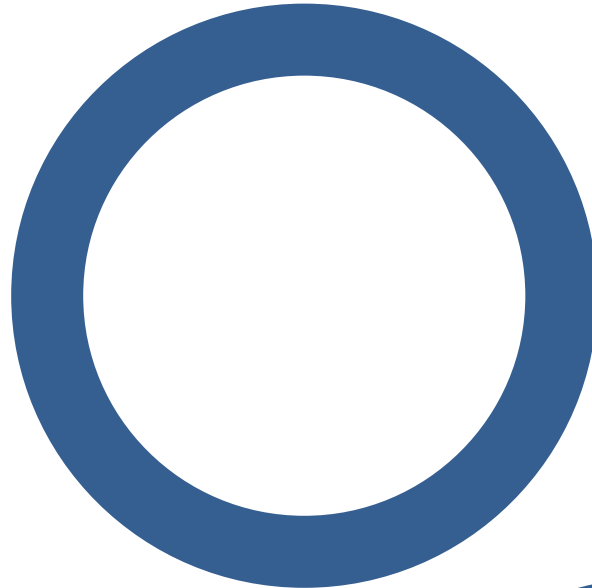
\* Teste Kruskal-Wallis; † Teste Qui-quadrado; ‡ Teste McNemar; § Teste Wilcoxon; NCI = nível clínico de inserção; PS = profundidade de sondagem; SS = sangramento à sondagem.

Tabela 5 – Caracterização da amostra em relação às variáveis periodontais entre T0 e T1 de acordo com o controle glicêmico e com o diagnóstico endocrinológico.

Variável	Controle glicêmico		p	Diagnóstico endócrino			p
	GJN	GJA		Normal	Pré-diabetes	Diabetes	
n (%)	34 (69,4)	15 (30,6)		34 (69,4)	6 (12,2)	9 (18,4)	
Ocorrência de Periodontite (T1 - T0)			0,202*				0,339*
Não doente T0 - não doente T1	16 (47,1)	8 (53,3)		16 (47,1)	2 (33,3)	6 (66,7)	
Não doente T0 - doente T1	2 (5,9)	3 (20,0)		2 (5,9)	2 (33,3)	1 (11,1)	
Doente T0 - doente T1	10 (29,4)	4 (26,7)		10 (29,4)	2 (33,3)	2 (22,2)	
Doente T0 - não doente T1	6 (17,6)	0 (0,0)		6 (17,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Sítios com SS (%) T1 - T0	29,8 (20,6)	38,5 (23,7)	0,121†	7,2 (19,3)	15,3 (17,3)	14,7 (13,3)	0,292†
Sítios com NCI ≥ 3 mm e PS 4 mm (%) T1 - T0	0,8 (4,0)	2,1 (3,5)	0,092†	0,8 (4,0)	1,8 (1,7)	2,4 (4,4)	0,224†
Sítios com NCI ≥ 3 mm e e PS 5 a 6 mm (%) T1 - T0	- 0,1 (2,8)	0,6 (2,7)	0,532†	- 0,1 (2,8)	0,7 (2,4)	0,5 (3,1)	0,793†
Sítios com NCI ≥ 3 mm e PS ≥ 7 mm (%) T1 - T0	- 0,1 (0,2)	0,1 (0,3)	0,111†	- 0,1 (0,2)	0 (0,0)	0,1 (0,3)	0,191†

\* Teste Stuart-Maxwell; † Teste Wilcoxon; NCI = nível clínico de inserção; PS = profundidade de sondagem; SS = sangramento à sondagem; GJN = glicemia jejum normal; GJA = glicemia jejum alterada.

ARTIGO 3



## **Associação entre periodontite e diabetes mellitus gestacional: revisão sistemática e meta-análise**

**Artigo aceito no Journal of Periodontology (2015).**

### **Resumo**

**Introdução:** Até o presente momento nenhuma revisão sistemática foi realizada sobre a potencial associação entre periodontite e diabetes mellitus gestacional (DMG). O objetivo da presente revisão sistemática e meta-análise foi a busca de evidência científica sobre a associação entre periodontite e DMG.

**Métodos:** O presente estudo foi conduzido de acordo com as orientações do Relatório Transparente de Revisões Sistemáticas e Meta-análises PRISMA (registrado no PROSPERO sob o número CRD2014010728). Uma pesquisa foi conduzida em três bases de dados eletrônicas sem restrições quanto ao idioma ou data de publicação. Dois pesquisadores independentes foram responsáveis pela seleção dos estudos, avaliação da qualidade metodológica e extração dos dados. Cento e noventa estudos foram selecionados. Desse total, quinze estudos foram selecionados para análise integral do texto. Oito estudos foram considerados elegíveis (5 transversais e 3 caso-controle) e sete estudos entraram na meta-análise. A meta-análise foi realizada com teste de sensibilidade e heterogeneidade estatística. Medida de efeito sumária foi calculada pela razão das chances (OR) e 95% intervalo de confiança (IC).

**Resultados:** Foi observada uma associação significativa entre periodontite e DMG na meta-análise de quatro estudos transversais (OR = 1,67; 95% IC = 1,20-2,32) e de dois estudos caso-controle (OR = 2,66; 95% IC = 1,52-4,65). Entretanto, teste de sensibilidade para estudos caso-controle demonstrou falta de consistência dos dados: quando incluído um estudo, a significância foi nula (meta-análise de três estudos caso-controle: OR = 1,69; 95% IC = 0,68-4,21).

**Conclusões:** Foi observada substancial heterogeneidade clínica, metodológica e estatística entre os estudos. A evidência científica não pode afirmar que há uma associação positiva entre periodontite e DMG. Estudos adicionais em populações distintas devem ser conduzidos para investigar essa associação.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus, Diabetes Gestacional, Periodontite.

## INTRODUÇÃO

A periodontite é uma infecção bacteriana multifatorial que causa a destruição das estruturas de suporte dental (Kinane 2001). Nas últimas décadas vários estudos associaram periodontite com diversas alterações sistêmicas (Cota et al. 2006, Chávarry et al. 2009, Preshaw 2009, Silvestre et al. 2009, Tonetti 2009).

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como uma condição de intolerância à glicose cujo início ocorre durante a gestação (American Diabetes Association 2011). O DMG é uma significativa causa de morbidade materna e infantil, incluindo macrossomia e desordem hipertensiva materna (Xiong et al. 2001, Hayes 2009). Fatores de risco para o desenvolvimento do DMG incluem obesidade, DMG prévio, idade materna elevada e história familiar de diabetes mellitus (DM) (Friedlander et al. 2007, Reece et al. 2009).

O DM tem sido extensivamente estudado e identificado como um fator de risco para a periodontite (Emrich et al. 1991, Løe 1993, Taylor et al. 1998, Chávarry et al. 2009, Kaur et al. 2009, Newton et al. 2011). Alterações na resposta imune-inflamatória de indivíduos com DM influenciam a prevalência, a gravidade e a extensão da periodontite (Lalla et al. 2000, Mealey e Oates 2006, Chávarry et al. 2009).

Adicionalmente, a periodontite pode ter um significativo impacto no controle metabólico do DM (Teeuw et al. 2010). Assim como pode contribuir para a disseminação de microrganismos e produtos bacterianos, induzindo um processo inflamatório sistêmico que possibilite iniciar e propagar um quadro de resistência à insulina. Mediadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6) e proteína c-reativa (PCR), podem contribuir para aumentar a resistência à insulina.

Tem sido sugerido que processos inflamatórios e infecciosos possam ter um papel na patogênese do DMG (Wolf et al. 2004). A presença de altos níveis de PCR, TNF- $\alpha$  e IL-6 sugere a associação de infecção e inflamação na etiologia dessa doença hiperglicêmica (Wolf et al. 2004, Atègbo et al. 2006). Estudos observacionais têm analisado a associação entre periodontite e DMG, entretanto com resultados conflitantes (Xiong et al. 2009a, Ruiz et al. 2011,



Chokwiriyaichit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013). Os resultados desses estudos apresentaram discordância sobre essa associação.

Até o presente momento, nenhuma revisão sistemática foi realizada sobre essa importante questão. O objetivo da presente revisão sistemática e meta-análise foi avaliar a evidência científica sobre a associação entre gestantes com periodontite e o risco de desenvolvimento do DMG. Se uma associação positiva for determinada presente, o tratamento da infecção periodontal poderá contribuir para reduzir a morbidade associada ao DMG. A questão clínica do presente estudo (PICO question) foi se mulheres com periodontite apresentam maior possibilidade de desenvolver DMG: gestantes (pacientes); periodontite (intervenção/indicador de exposição); ausência de periodontite (comparação); DMG (resultado).

## **METODOLOGIA**

### *Estratégia de pesquisa bibliográfica*

A presente revisão sistemática e meta-análise foi registrada no PROSPERO sob o número CRD2014010728 e foi conduzida de acordo com as orientações do Relatório Transparente de Revisões Sistemáticas e Meta-análises PRISMA (Moher et al. 2010). A questão clínica (PICO question) foi: mulheres grávidas com periodontite têm uma maior possibilidade de desenvolver DMG quando comparadas a mulheres grávidas sem periodontite?

Foram incluídos estudos epidemiológicos (transversais, caso-controle, longitudinais e ensaios clínicos) avaliando a frequência de periodontite em mulheres com DMG, incluindo a presença de um grupo controle de gestantes saudáveis.

Uma pesquisa foi realizada, em julho de 2014, por dois revisores (RPEL e RMC) no Medline através do Pubmed, Web of Science e Cochrane Library e atualizada em abril de 2015. Nenhuma restrição foi imposta em relação ao idioma ou ano de publicação. Referências de estudos, incluídos na revisão sistemática, e artigos de revisão também foram pesquisados manualmente (Figura 1).

A seguinte estratégia de busca foi utilizada para pesquisa eletrônica no Medline, Cochrane e Web of Science: ((periodontal disease [Mesh] OR periodontal disease OR chronic periodontitis [Mesh] OR aggressive periodontitis [Mesh] OR periodontitis [Mesh] OR periodontitis) AND (gestational diabetes [Mesh] OR gestational diabetes OR pregnancy-Induced Diabetes [Mesh] OR pregnancy diabetes)).

Se dados relevantes estavam faltando ou se o artigo ainda não tinha sido publicado, os autores primários foram contatados para solicitação de informação adicional ou do artigo.

Os artigos obtidos por pesquisa eletrônica foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. A seleção dos artigos, a análise do texto integral, a seleção de dados e a avaliação qualitativa foram realizadas por dois revisores independentes (RPEL e RMC).

Critérios de exclusão foram: revisões de literatura, revisões sistemáticas, estudos publicados na forma de anais de congresso e comentários do editor, ausência de grupo controle.

Cento e noventa estudos foram selecionados (Figura 1). Discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso. Desse total, quinze estudos (Chapper et al. 2005, Millar et al. 2006, Mittas et al. 2006, Novak et al. 2006, Xiong et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Habib 2009, Xiong et al. 2009a, Xiong et al. 2009b, Ruiz et al. 2011, Chokwiryachit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013, Xiong et al. 2013, Bullon et al. 2014, Xie et al. 2014) foram selecionados para análise do texto integral. Quando houve discordância entre os revisores, a relevância e a possibilidade de inclusão foram discutidas entre os dois revisores para estabelecimento de um consenso. De cento e noventa artigos potenciais elegíveis, oito estudos (Novak et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Habib 2009, Xiong et al. 2009a, Ruiz et al. 2011, Chokwiryachit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013, Bullon et al. 2014) foram selecionados para revisão sistemática (5 transversais, 3 caso-controle) (Figura1).

Os materiais suplementares “lista de artigos excluídos após leitura de título/resumo e razões para exclusão” e “estudos excluídos após análise de

texto integral e razões para exclusão” estão nas tabelas suplementares 1 e 2, respectivamente.

#### *Extração de dados*

Oito estudos (Novak et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Habib 2009, Xiong et al. 2009a, Ruiz et al. 2011, Chokwiryachit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013, Bullon et al. 2014) foram selecionados e uma análise descritiva foi realizada (Tabela 1). Os dados extraídos foram país, tamanho da amostra, idade, índice de massa corporal (IMC), critério de diagnóstico para definição de periodontite e resultado global. IMC e idade foram avaliados porque podem atuar como fatores de confusão na etiologia do DMG.

#### *Avaliação qualitativa*

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada pela Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (Wells et al. 2009). Estudos transversais e caso-controle foram avaliados pela versão da Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudos caso-controle (Tabela 2). Os critérios para a avaliação qualitativa foram compostos por três itens principais: seleção da amostra, comparabilidade e exposição. Cada um desses itens apresenta questões com opções e podem receber um ou dois pontos (\*) se o critério foi alcançado. A escala varia de 0 (menor grau) a 9 (maior grau) para estudos transversais e caso controle.

Seleção da amostra: 1- A definição do caso (DMG) é adequada? a) sim, com validação independente\*; b) sim, registro (base de dados) ou baseado no autorrelato; c) nenhuma descrição; 2- Representatividade dos casos de DMG: a) consecutiva ou obviamente representativa série de casos\*; b) potencial para viés de seleção ou não estabelecido; 3- Seleção dos controles: a) controles da comunidade\*; b) controles hospitalares; c) nenhuma descrição; 4- Definição dos controles: a) nenhuma história de doença\*; b) não há descrição de fonte.

Comparabilidade: 1- Comparabilidade de casos e controles no método ou análise: a) estudo controlado para IMC\*; b) estudo controlado para idade\*.

Exposição: 1- Avaliação da exposição: a) registro seguro\*; b) entrevista estruturada cega para a condição de caso e controle\*; c) entrevista não cega para a condição de caso e controle; d) autorrelato escrito ou somente registro médico; e) nenhuma descrição; 2- Mesmo método de avaliação de casos e

controles: a) sim\*; b) não; 3- Taxa de não resposta: a) mesma taxa para ambos os grupos\*; b) não respondentes descritos; c) taxa diferente e sem designação.

### *Síntese de dados*

O software Comprehensive Meta-Analysis versão 2 foi utilizado para meta-análise (Borenstein et al. 2005). A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada utilizando estatísticas  $I^2$ . Estatísticas  $I^2$  quantificam a proporção da variação total nas estimativas do efeito de tratamento decorrente da heterogeneidade entre os estudos (Higgins e Thompson 2002). Teste de sensibilidade foi utilizado para testar a consistência dos dados removidos de cada estudo (Deecks et al. 2001). Um modelo de efeitos aleatórios foi utilizado para heterogeneidade elevada e um modelo de efeito fixo foi utilizado para heterogeneidade inferior a 1%. O modelo de efeito fixo considera que todos os estudos em meta-análise compartilham um efeito verdadeiro comum, enquanto o modelo de efeito aleatório considera uma variação de verdadeiros efeitos por meio dos estudos (Borenstein et al. 2009). Meta-análise foi apresentada por dados categóricos (presença/ausência de periodontite) nos estudos em que os dados eram comparáveis e poderiam ser extraídos. A medida de efeito sumária foi calculada pela razão das chances (OR), 95% de intervalos de confiança (IC) e valores de p. O viés de publicação não foi avaliado, pois não havia estudos suficientes para inclusão em um gráfico de funil (Egger et al. 1997).

## **RESULTADOS**

### *Características gerais*

A Tabela 1 mostra as características dos estudos incluídos. Embora os estudos tenham sido conduzidos em diferentes países, todos foram publicados em inglês. Em todos os estudos, a amostra foi composta por mulheres com DMG e um grupo controle de gestantes sem DMG. No total, 587 mulheres (intervalo de 26-100 indivíduos por estudo) tinham DMG e 4820 (intervalo de 50-3982 indivíduos por estudo) eram gestantes sem DMG. A maioria dos estudos fornece dados sobre os principais fatores de risco para o DMG: obesidade e idade materna elevada. A média de idade variou de 28,7 a 33,5 anos para o grupo caso e de 25,3 a 32,9 anos para o grupo controle. Um estudo não

apresentou a média de idade por grupo (Novak et al. 2006). Nos sete estudos (Dasanayake et al. 2008, Habib 2009, Xiong et al. 2009a, Ruiz et al. 2011, Chokwiriyaichit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013, Bullon et al. 2014) que avaliaram idade, observou-se que as mulheres com DMG apresentavam idade mais elevada quando comparados com as mulheres grávidas do grupo de controle. No entanto, a diferença entre os grupos em relação à idade foi significativa apenas em três estudos (Xiong et al. 2009a, Ruiz et al. 2011, Esteves Lima et al. 2013). O índice de massa corporal (IMC) variou de 25,5 a 31,6, entre as mulheres com DMG, e de 22,4 a 29,8, em gestantes sem DMG. Um estudo (Novak et al. 2006) não reportou a média do IMC e outro estudo (Esteves Lima et al. 2013) apresentou a categorização de acordo com seus valores de IMC (76,6% dos casos e 39,4% dos controles foram classificados como sobrepeso ou obesidade;  $p < 0,001$ ). Dos sete estudos (Dasanayake et al. 2008, Habib 2009, Xiong et al. 2009a, Ruiz et al. 2011, Chokwiriyaichit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013, Bullon et al. 2014) que reportaram dados em relação ao IMC, apenas um estudo (Habib 2009) não demonstrou associação significativa entre o DMG e o IMC. Todos os outros estudos (Dasanayake et al. 2008, Xiong et al. 2009a, Ruiz et al. 2011, Chokwiriyaichit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013, Bullon et al. 2014) demonstraram que mulheres com DMG têm significativamente maior IMC quando comparadas a mulheres grávidas sem DMG.

#### *Periodontite e DMG*

Sete estudos (Novak et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Habib 2009, Xiong et al. 2009a, Chokwiriyaichit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013, Bullon et al. 2014) reportaram a prevalência de periodontite (presença/ausência) entre mulheres com e sem DMG. A prevalência de periodontite variou de 9,0% a 77,4% no grupo de caso e de 4,8% a 57,5% no grupo de controle. Houve diferença significativa em três estudos (Habib 2009, Xiong et al. 2009a, Chokwiriyaichit et al. 2013). Outro estudo (Ruiz et al. 2011) apresentou dados de forma contínua: média de profundidade de sondagem (PS) e média do nível clínico de inserção (NCI). Nesse estudo (Ruiz et al. 2011), a média de PS foi de 3,16 mm e de 2,46 mm para os grupos caso e controle, respectivamente; a

média do NCI foi de 3,39 mm e 2,36 mm para os grupos caso e controle, respectivamente ( $p < 0,05$ ) (Tabela 1).

A meta-análise de quatro estudos transversais (Novak et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Habib 2009, Bullon et al. 2014) mostrou que as mulheres com periodontite têm maior probabilidade para o DMG (OR = 1,67; 95% IC = 1,20-2,32;  $I^2 = 0,0\%$ ). Por outro lado, a meta-análise de três estudos caso-controle (Xiong et al. 2009a, Chokwiryachit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013) mostrou que não houve associação entre periodontite e DMG (OR = 1,69; 95% IC = 0,68-4,21;  $I^2 = 81,35\%$ ). Entretanto, a heterogeneidade estatística foi alta ( $I^2 = 81,37\%$ ). Com remoção de um estudo (Esteves Lima et al. 2013) a heterogeneidade caiu para 0,0%, mas a medida de efeito combinada favoreceu o aumento do risco de DMG (OR = 2,66; 95% IC = 1,52-4,65). Isso pode ser explicado pela heterogeneidade estatística dos três estudos de caso-controle incluídos. O estudo de Esteves Lima et al. (2013) tem 95% IC mais estreito e maior tamanho da amostra quando comparado com os estudos de Xiong et al. (2009a) e de Chokwiryachit et al. (2013) que apresentaram menor tamanho de amostra e 95% IC amplo. O teste de sensibilidade, após a remoção do estudo de Xiong et al. (2009a) (OR = 1,42; 95% IC = 0,40-5,06;  $I^2 = 85,56\%$ ) e após a remoção do estudo de Chokwiryachit et al. (2013) (OR = 1,35; 95% IC = 0,42-4,28;  $I^2 = 85,15\%$ ), não alterou a medida de efeito sumária final (figuras 3a, 3b).

A meta-análise de quatro estudos transversais (Novak et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Habib 2009, Bullon et al. 2014) que avaliaram periodontite e o risco de DMG (resultado: presença ou ausência de periodontite) é apresentada na figura 2. Medidas de efeito combinado (OR e 95% IC) indicaram que pacientes com periodontite tinham aumentado OR para DMG ( $I^2 = 0,00\%$ , modelo de efeito fixo).

A meta-análise de três estudos caso-controle (Xiong et al. 2009a, Chokwiryachit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013), avaliando periodontite e o risco de DMG (resultado: presença ou ausência de periodontite), é apresentada nas figuras 3a e 3b. Medidas de efeito combinado (OR e 95% IC) mostraram ausência de associação significativa entre periodontite e DMG ( $I^2 = 81,37\%$ , modelo de efeito aleatório) (Figura 3a). O teste de sensibilidade, após a remoção do estudo de Esteves Lima et al. (2013), demonstrou que a medida de

efeito combinada favoreceu o aumento da OR para DMG ( $I^2 = 0,0\%$ , modelo de efeito fixo) (Figura 3b). O teste de sensibilidade, após a remoção do estudo de Xiong et al. (2009a), mostrou que a medida de efeito combinada apresentou diferença não significativa entre periodontite e DMG (OR = 1,42; 95% IC = 0,40-5,06;  $p = 0,59$ ;  $I^2 = 85,56\%$ , modelo de efeito aleatório). O teste de sensibilidade, após a remoção do estudo de Chokwiryachit et al. (2013), mostrou que a medida de efeito combinada apresentou diferença não significativa entre periodontite e DMG (OR = 1,35; 95% IC = 0,42-4,28;  $p = 0,61$ ;  $I^2 = 85,15\%$ , modelo de efeito aleatório).

#### *Avaliação qualitativa*

Em relação à avaliação qualitativa os estudos receberam de 5 a 7 pontos de um total de 9 pontos (Tabela 2). Um estudo (Habib 2009) recebeu 5 pontos, três estudos (Dasanayake et al. 2008, Ruiz et al. 2011, Chokwiryachit et al. 2013) receberam 6 pontos e quatro estudos (Novak et al. 2006, Xiong et al. 2009a, Esteves Lima et al. 2013, Bullon et al. 2014) receberam 7 pontos cada. As principais deficiências identificadas entre os estudos foram a falta de controle selecionado da comunidade e a falta de relato da taxa de não resposta.

## **DISCUSSÃO**

O DMG é uma condição sistêmica multifatorial de hiperglicemia com significativa morbidade tanto para a mãe quanto para a criança (Xiong et al. 2001). Portanto, o conhecimento sobre os fatores de risco, associados ao desenvolvimento do DMG, é crucial. O manejo de fatores de risco específicos poderia ajudar a reduzir a prevalência do DMG e das complicações associadas a essa condição. O papel da inflamação na patogênese do DM justifica o interesse de investigar a associação entre periodontite e DMG.

Não há outra revisão sistemática avaliando a questão se mulheres grávidas com periodontite têm maior possibilidade de desenvolver DMG. Este estudo envolveu a busca de vários bancos de dados eletrônicos, sem restrições de idioma ou do ano da publicação. Adicionalmente, as referências de revisões de literatura foram também analisadas para a seleção de outros estudos que,

também, poderiam ser incluídos. O tema deste estudo é relativamente novo e o interesse na possível associação entre periodontite e DMG tem crescido nos últimos anos. Entre os estudos incluídos nesta revisão, o primeiro sobre este tema (Novak et al. 2006) foi publicado em 2006.

Com base nesta hipótese de associação, tem-se especulado que a periodontite, tal como um processo infeccioso, pode contribuir para a resistência à insulina observada em mulheres com DMG. A hiperglicemia com início durante a gestação ocorre num período de tempo relativamente curto e, portanto, não é suficiente para causar a perda de tecidos periodontais observada na periodontite (Xiong et al. 2009a).

A meta-análise de estudos transversais mostrou que mulheres grávidas com periodontite têm maior risco de DMG (Figura 2), resultado também demonstrado pela meta-análise de dois estudos caso-controle (Figura 3b). Entretanto, para os estudos de caso-controle, a meta-análise mostrou resultados controversos (Figuras 3a e 3b). O teste sensibilidade mostrou incerteza de medida de efeito final (Deeks et al. 2001), com elevada heterogeneidade estatística (81,37%) e variância entre os estudos (Higgins e Thompson 2002). Após a remoção de um estudo (Esteves Lima et al. 2013), a ausência de significância transformou-se em uma significativa diferença estatística. Quando outros estudos (Xiong et al. 2009a e Chokwiriyaichit et al. 2013) foram removidos de cada vez, a medida de efeito resumo não apresentou aumento do risco de DMG em mulheres com periodontite. Apenas um estudo (Esteves Lima et al. 2013) apresentou um grande peso na meta-análise e poderia alterar o resultado final (Deeks et al. 2001). O estudo de Esteves-Lima et al. (2013) apresentou uma pontuação mais alta na avaliação da qualidade e menor variabilidade da amostra, como se pode ver pelo IC mais estreito em comparação com os outros dois estudos (Xiong et al. 2009a, Chokwiriyaichit et al. 2013). Esse fato confirma como são estatisticamente diferentes os estudos. Por essa razão, é duvidoso afirmar que há uma associação entre periodontite e DMG para os estudos de caso-controle. Espera-se que num futuro, adicionais estudos de caso-controle, planejados com baixo risco de viés e com boa qualidade metodológica, quando incluídos em uma meta-análise permaneçam semelhantes após o teste de sensibilidade.



Quando foi realizada uma análise qualitativa dos estudos individuais, três estudos (Habib 2009, Xiong et al. 2009, Chokwiryachit et al. 2013) reportaram uma diferença significativa na prevalência de periodontite entre casos e controles, com maior prevalência entre mulheres com DMG, e um estudo (Ruiz et al. 2011) mostrou piores médias de parâmetros clínicos periodontais em mulheres com DMG ( $p < 0,001$ ). Por outro lado, quatro estudos (Novak et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Esteves Lima et al. 2013, Bullon et al. 2014) não reportaram diferença significativa na prevalência de periodontite entre gestantes portadoras e não portadoras do DMG.

Os estudos apresentam diferenças substanciais em relação ao diagnóstico de periodontite (Tabela 1). Dos sete estudos que reportaram a prevalência de periodontite na amostra, seis estudos (Novak et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Xiong et al. 2009a, Chokwiryachit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013, Bullon et al. 2014) utilizaram parâmetros clínicos periodontais como base para a definição de periodontite, enquanto um estudo (Habib 2009) utilizou o Índice Periodontal Comunitário de Necessidades de Tratamento (CPITN) (Ainamo et al. 1982) para avaliação periodontal. Esse fato demonstra a heterogeneidade clínica entre os estudos. É importante notar que os critérios utilizados para o diagnóstico da periodontite têm um grande impacto sobre a prevalência da doença (Costa et al. 2009). Além disso, os estudos incluídos na presente revisão sistemática apresentam amostras pequenas.

Algumas limitações da meta-análise são o pequeno número de estudos incluídos e a falta de padronização na avaliação da periodontite. Diferentes parâmetros clínicos da periodontite podem alterar a prevalência e a medida de efeito de estudos individuais (Costa et al. 2009). Uma meta-análise, incluindo estudos com parâmetros clínicos homogêneos, poderia contribuir para um resultado diferente. A heterogeneidade clínica e estatística entre os estudos pode ser considerada uma limitação da presente revisão sistemática e poderia dificultar uma conclusão definitiva.

Portanto, até o presente momento, não é possível afirmar que há uma associação positiva entre a periodontite e o DMG. O fato da periodontite poder contribuir para a propagação sistêmica de bactérias e produtos bacterianos e, subsequentemente, induzir um processo inflamatório sistêmico, torna essa

associação biologicamente possível (Garcia et al. 2001). Alguns dos mediadores inflamatórios, tais como TNF- $\alpha$ , IL-6 e PCR têm demonstrado um efeito importante sobre o metabolismo da glicose devido à sua ação antagônica à insulina (Taylor e Borgnakke 2008). Entretanto, a periodontite e o DMG são duas condições de origem multifatorial e vários fatores de confusão podem complicar a avaliação desta associação. Diferenças entre as populações estudadas, também, irão dificultar a generalização dos resultados e a comparação entre os mesmos.

Os estudos incluídos na presente revisão foram conduzidos em diferentes países e, portanto, em diferentes populações, com características e peculiaridades específicas que podem influenciar os resultados. Adicionalmente, a qualidade dos estudos variou de 5 a 7 pontos, o que mostra a variabilidade metodológica entre eles, embora, na maioria dos casos, todos os estudos foram considerados com boa qualidade metodológica. A análise qualitativa identificou deficiências significativas na representatividade dos casos e na seleção dos controles. Estudos adicionais devem aprimorar o processo metodológico de seleção da amostra.

A idade materna e o IMC podem ser variáveis de confusão nos estudos do DMG (Xiong et al. 2001). A elevada idade materna tem sido considerada um fator de risco para o desenvolvimento do DMG (Lapolla et al 2009). Os estudos analisados têm demonstrado que mulheres com DMG apresentam idade maior do que gestantes sem DMG. Adicionalmente, o IMC elevado também é considerado um fator de risco para o DMG (Lapolla et al 2009). Similarmente, a análise dos estudos, incluídos na presente revisão sistemática, mostrou que mulheres com DMG apresentam maior IMC do que as mulheres grávidas sem DMG. Entre os estudos que mostraram uma associação significativa entre a periodontite e o DMG, um estudo (Habib 2009) não realizou o ajuste para as variáveis idade e IMC. Portanto, idade e IMC podem atuar como fatores de confusão e alterar os resultados.

Além disso, a meta-análise de estudos observacionais pode estar sujeita a viés. Uma explicação é que as revisões sistemáticas de estudos observacionais comumente chegam a conclusões bastante qualitativas, baseadas na apuração dos resultados de um estudo específico juntamente

com um comentário sobre as suas idiossincrasias e potenciais vieses. Uma conclusão quantitativa global, usando meta-análise, é muitas vezes evitada devido à natureza intangível de alguns vieses, a incompatibilidade dos métodos de apresentação de resultados em diferentes artigos, e o fato de que uma informação relevante é frequentemente perdida na publicação (Thompson et al. 2011).

Dentro das limitações da presente revisão sistemática, a evidência científica atual não pode afirmar uma associação positiva entre periodontite e DMG com base na meta-análise dos estudos observacionais incluídos. Uma meta-análise com estudos mais homogêneos poderia apresentar uma conclusão mais precisa. Adicionais estudos, particularmente de coorte em populações diferentes, com períodos de acompanhamento desde o início da gravidez, são necessários para confirmar a evidência.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer à Renata Cyrino, ao Bernardo Dutra, à Juliana Silveira, à Carolina Martins, ao Luis Cota e ao Fernando Costa.

## **REFERÊNCIAS**

1. **Ainamo** J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J. Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *Int Dent J*. 1982;32:281-291.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34:S62-S69.
3. Atègbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4137-4143.
4. Borenstein M, Hedges LV, Higgins J, Rothstein H. *Comprehensive meta-analysis*. Englewood: Biostat; 2005.

5. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to meta-analysis. Chichester: John Wiley & Sons; 2009.
6. Bullon P, Jaramillo R, Santos-Garcia R, Rios-Santos V, Ramirez M, Fernandez-Palacin A, et al. Relation of periodontitis and metabolic syndrome with gestational glucose metabolism disorder. *J Periodontol.* 2014;85:e1-e8.
7. Chapper A, Munch A, Schermann C, Piacentini CC, Fasolo MT. Obesity and periodontal disease in diabetic pregnant women. *Braz Oral Res.* 2005;19:83-87.
8. Chávarry NGM, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009;7:107-127.
9. 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;84:857-862.
10. Costa FO, Guimarães AN, Cota LOM, Pataro AL, Segundo TK, Cortelli SC, et al. Impact of different periodontitis case definitions on periodontal research. *J Oral Sci.* 2009;51:199-206.
11. Cota LOM, Guimarães AN, Costa JE, Lorentz, TCM, Costa FO. Association between maternal periodontitis and an increased risk of preeclampsia. *J Periodontol.* 2006;77:2063-2069.
12. Dasanayake AP, Chhun N, Tanner ACR, Craig RG, Lee MJ, Moore AF, et al. Periodontal pathogens and gestational diabetes mellitus. *J Dent Res.* 2008;87:328-333.
13. Deeks J, Khan KS, Song F, Popay J, Nixon J, Kleijnen J. Stage II: Conducting the review. Phase 7: Data Synthesis. Undertaking Systematic review of research effectiveness. In: GRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. York Publishing Services Ltd: York; 2001. p. 1-30.

14. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in metaanalysis detected by a simple graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-634.
15. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1991;62:123-131.
16. Esteves Lima RP, Miranda Cota LO, Costa FO. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol*. 2013;84:1257-1265.
17. Friedlander AH, Chaudhuri G, Altman L. A past medical history of gestational diabetes: its medical significance and its dental implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:157-163.
18. Garcia, RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol 2000*. 2001;25:21-36.
19. 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;3:143-154.
20. Hayes C. Long-term prognostic factors in the diagnosis of gestational diabetes. *Br J Nurs*. 2009;18:523-526.
21. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539-58.
22. Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, Schwahn C, Wallaschofski H, Schipf S, et al. Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol*. 2009;36:765-774.
23. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2001;25:8-20.
24. Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontol 2000*. 2000;23:50-62.

25. Lapolla A, Dalfrá MG, Bonomo M, Parretti E, Mannino D, Mello G, et al. Gestational diabetes mellitus in Italy: a multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145:149-153.
26. Loe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16:329-334.
27. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006;77:1289-1303.
28. Millar LK, Cahinhinan LI, Dean TM, Beck J, Offenbacher S. Role of periodontal disease in gestational diabetes and preterm birth. *J Soc Gynecol Investig.* 2006;13:326A.
29. Mittas E, Erevnidou K, Koumantakis E, Papavasileiou S, Helidonis E. Gingival condition of women with gestational diabetes on a Greek island. *Spec Care Dentist.* 2006;26:214-219.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *In J Surg.* 2010;8:336-341.
31. Newton KM, Chaudhari M, Barlow WE, Inge RE, Theis MK, Spangler LA, et al. A population-based study of periodontal care among those with and without diabetes. *J Periodontol.* 2011;82:1650-1656.
32. Novak KF, Taylor GW, Dawson DR, Ferguson JE, Novak J. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: exploring the link in NHANES III. *J Public Health Dent.* 2006;66:163-168.
33. Preshaw PM. Periodontal disease and diabetes. *J Dent.* 2009;37:S575-S577.
34. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet.* 2009;373:1789-1797.
35. Ruiz DR, Romito GA, Dib SA. Periodontal disease in gestational and type I diabetes mellitus pregnant women. *Oral Dis.* 2011;17:515-521.
36. Silvestre FJ, Miralles L, Llambes F, Bautista D, Solá-izquierdo E, Hernández-mijares A. Type 1 diabetes mellitus and periodontal disease:

- relationship to different clinical variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14:175-179.
37. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis*. 2008;14:191-203.
38. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol*. 1998;69:76-83.
39. Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33:421-427.
40. Thompson S, Ekelund U, Jebb S, Lindroos AK, Mander A, Sharp S, et al. A proposed method of bias adjustment for meta-analyses of published observational studies. *Int J Epidemiol*. 2011;40:765-777.
41. Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol*. 2009;36:15-19.
42. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2009. Available et: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Accessed January 27, 2013.
43. Wolf M, Sauk J, Shah A, Smirnakis KV, Jimenez-Kimble R, Ecker JL, et al. Inflammation and glucose intolerance. A prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27:21-27.
44. Xie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Pridjian G, Maney P, Delarosa RL, et al. Prepregnancy obesity and periodontitis among pregnant females with and without gestational diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2014;85:890-898.
45. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Pridjian G. Periodontal disease and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:1086-1089.

46. 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.* 2009a;80:1742-1749.
47. Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Vastardis S, Delarosa RL, Pridjian G, Buekens P. Periodontal Disease and Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Am J Epidemiol.* 2009b;169:S20.
48. Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Xie Y, Delarosa RL, Maney P, Pridjian G, et al. Periodontal disease as a 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.
49. Xiong X, Sauders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynecol Obstet.* 2001;75:221-228.



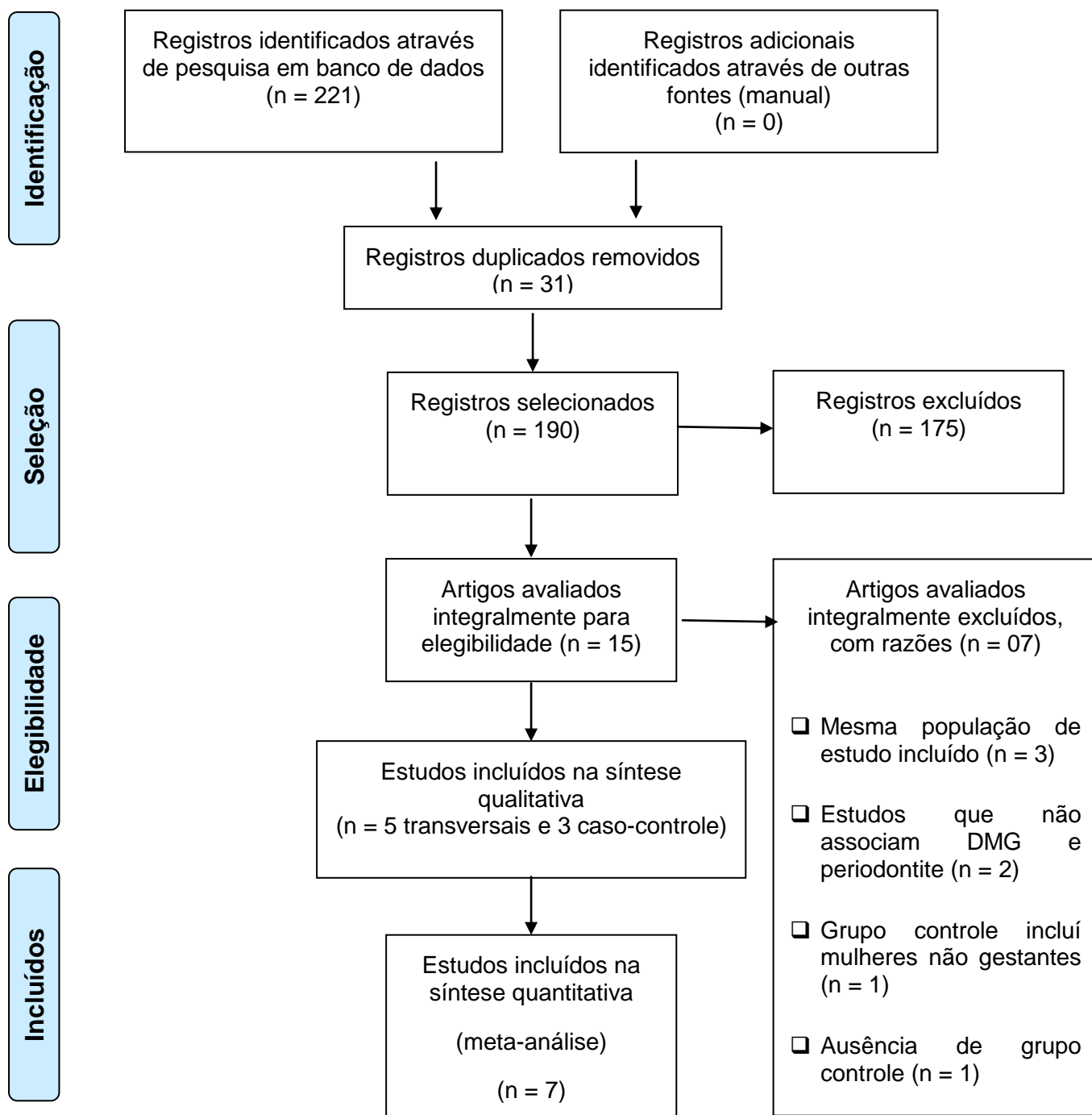


Figura 1 – Seleção dos artigos. Fluxograma com quatro fases do PRISMA (Moher et al. 2010) para a coleta de estudos, mostrando o número de estudos identificados, selecionados, elegíveis e incluídos na revisão e na meta-análise.

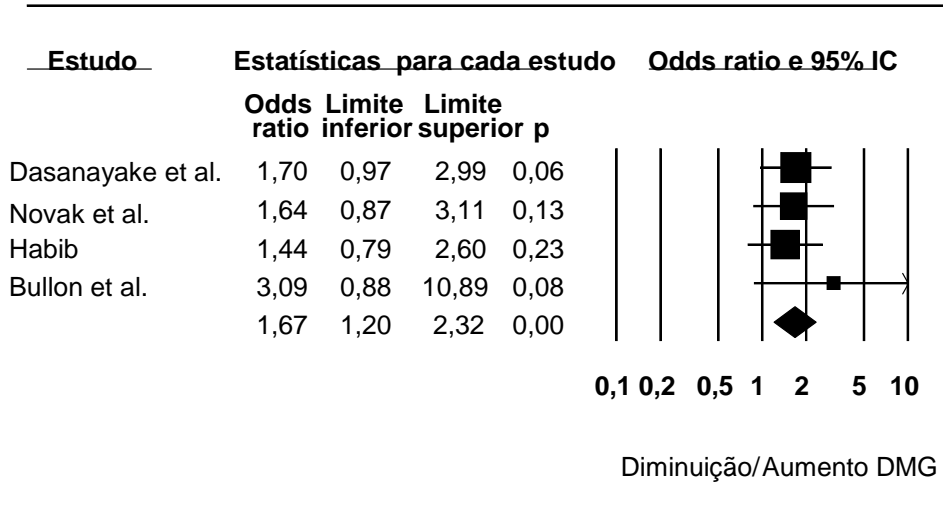


Figura 2 – Meta-análise de quatro estudos transversais avaliando periodontite e odds para DMG.

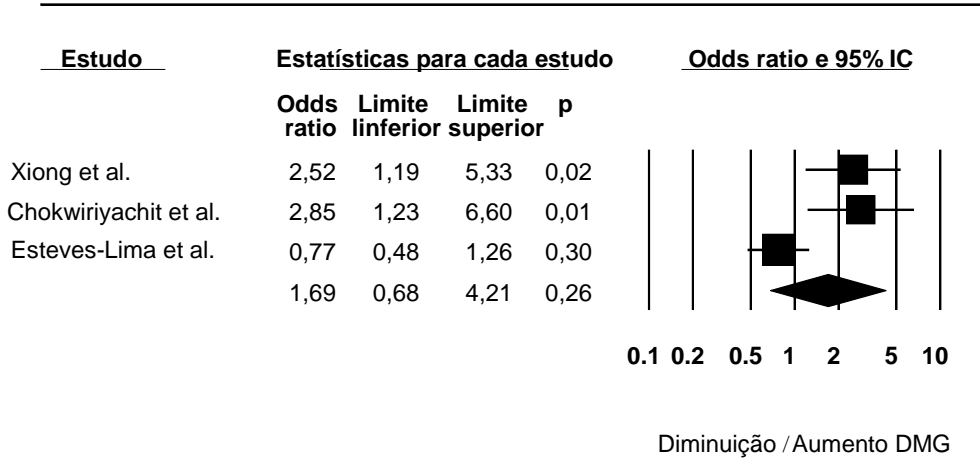


Figura 3a

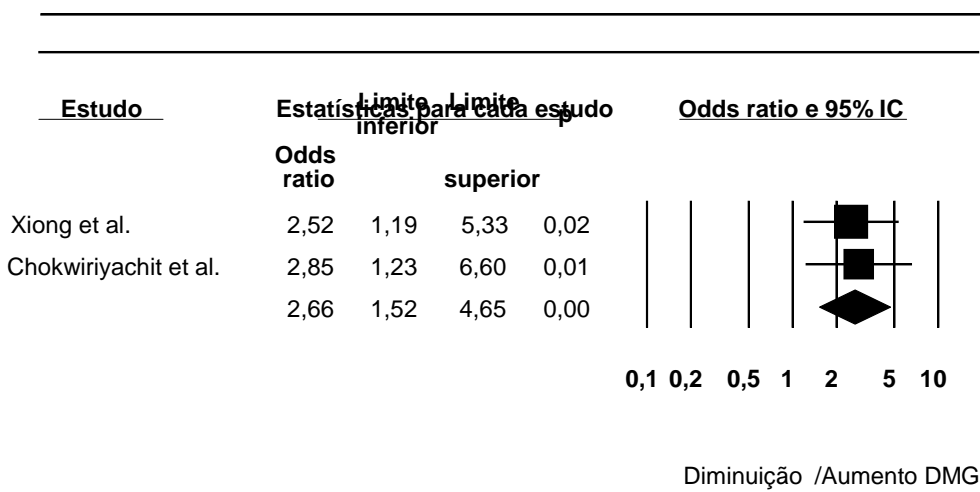


Figura 3b

Figura 3 – Meta-análise de três estudos caso-controle avaliando periodontite e odds para DMG.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos de acordo com a data de publicação.

Autores	Desenho de estudo	País	Amostra (n)	Idade (anos)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Critério de diagnóstico para periodontite	Resultado
Novak et al. (2006)	Transversal	Estados Unidos	DMG: 88 Controle: 3.982	-	-	≥ 1 sítio com PS ≥ 4 mm, NCI ≥ 2 mm e SS	DMG: 9% Controle: 4,8% p = 0,2
Dasanayake et al. (2008)	Transversal	Estados Unidos	DMG: 100 Controle: 100	DMG: 28,7 Controle: 26,6 p = 0,07	DMG: 30,5 Controle: 25,5 p = 0,004	≥ 1 sítio com PS ≥ 4 mm	DMG: 50 % Controle: 37,3% p = 0,38
Habib (2009)	Transversal	Arábia Saudita	DMG: 100 Controle: 100	DMG: 32,2 Controle: 31,3 p = 0,49	DMG: 30,7 Controle: 29,8 p = 0,52	CPITN	DMG: 37% Controle: 29% p = 0,001
Xiong et al. (2009a)	Caso-controle	Estados Unidos	DMG: 53 Controle: 106	DMG: 29,9 Controle: 27,1 p = 0,004	DMG: 31,6 Controle: 25,7 p = 0,000	≥ 1 sítio com PS ≥ 4 mm ou NCI ≥ 4 mm	DMG: 77,4% Controle: 57,5% p = 0,014; OR 2,5 (1,2-5,3)
Ruiz et al. (2011)	Transversal	Brasil	DMG: 80 Controle: 50	DMG: 32,6 Controle: 27,2 p < 0,001	DMG: 27,05 Controle: 22,51 p < 0,001	-	DMG: PS=3,16 mm; NCI=3,39 mm Controle: PS=2,46 mm; NCI=2,36 mm (p < 0,01)

Chokwiriyaichit et al. (2013)	Caso-controle	Tailândia	DMG: 50 Controle: 50	DMG: 33,5 Controle: 32,9 p = 0,51	DMG: 25,5 Controle: 22,4 p = 0,001	≥ 1 sítio com PS ≥ 5 mm e NCI ≥ 2 mm no mesmo sítio	DMG: 50% Controle: 26% p = 0,02; OR 3,0 (1,19-7,56)
Esteves-Lima et al. (2013)	Caso-controle	Brasil	DMG: 90 Controle: 270	DMG: 31,9 Controle: 25,3 p < 0,001	Alto DMG: 76,6% Controle: 39,4% p < 0,001	≥ 4 dentes com 1 sítio com PS ≥ 4 mm, NCI ≥ 3 mm e SS no mesmo sítio	DMG: 40% Controle: 46,3% p = 0,298; OR 0,74 (0,40-1,38)
Bullon et al. (2014)	Transversal	Espanha	DMG: 26 Controle: 162	DMG: 32,4 Controle: 31,9 p = 0,661	DMG: 29,82 Controle: 26,94 p = 0,010	≥ 2 sítios interproximais com NCI ≥ 6 mm (não no mesmo dente) e ≥ 1 sítio interproximal com PS ≥ 5 mm	DMG: 15,4% Controle: 5,6% p = 0,086

---

DMG = diabetes mellitus gestacional; NCI = nível clínico de inserção; PS = profundidade de sondagem; SS = sangramento à sondagem; CPITN = índice periodontal comunitário de necessidades de tratamento.

Tabela 2 – Qualificação dos estudos de acordo com a New Castle Ottawa Scale (NOS).

<b>Estudos</b>	Novak et al. (2006)	Dasanayake et al. (2008)	Habib (2009)	Xiong et al. (2009a)	Ruiz et al. (2011)	Chokwiriya chit et al. (2013)	Esteves Lima et al. (2013)	Bullon et al. (2014)
<b>Desenho de estudo</b>	Transversal	Transversal	Transversal	Caso- controle	Transversal	Caso-controle	Caso- controle	Transversal
<b>1) A definição de caso (DMG) é adequada?</b>								
a) sim, com validação independente*								
b) sim, registros ou com base em autorrelato	b	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
c) nenhuma descrição								
<b>Seleção</b>								
Um ponto (*) para cada questão								
<b>2) Representatividade dos casos</b>								
a) série representativa dos casos*	a*	b	a*	a*	a*	b	a*	a*
b) potencial de vieses de seleção ou não declarado								
<b>3) Seleção dos controles</b>								
a) controles da comunidade*	a*	b	b	b	b	b	b	b

---

	b) controles do hospital								
	c) nenhuma descrição								
	<b>4) Definição dos controles</b>								
	a) sem história de doença*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
	b) não há descrição de fonte								
	<b>1) Comparabilidade de casos e controles com base em desenho ou análise</b>								
Comparabili- dade	a) estudo controlado para IMC*	**	**	_____	**	**	**	**	**
	b) estudo controlado para idade*								
Até 2 pontos (*) para cada questão									
	<b>1) Averiguação da exposição</b>								
Exposição	a) registro seguro*								
	b) entrevista estruturada cega para o status caso/controle*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
	c) entrevista não cega para o status caso/controle								
	d) autorrelato escrito ou								

---

---

registro médico somente

e) nenhuma descrição

**2) Mesmo método de  
averiguação para casos e  
controles**

a) sim\*

a\*

a\*

a\*

a\*

a\*

a\*

a\*

a\*

b) não

**3) Taxa de não resposta**

a) mesma taxa para ambos os  
grupos\*

c

c

c

c

c

c

c

c

b) não respondentes descritos

c) taxa diferente ou não  
designação

**Máximo de  
pontos**

7

6

5

7

6

6

7

7

---

DMG = diabetes mellitus gestacional; IMC = índice de massa corporal.



Tabela suplementar 1 - Lista dos artigos excluídos após leitura de título/resumo e razões para exclusão.

Estudo	Classificação
(1) Zhang S, Cardarelli K, Shim R, Ye JL, Booker KL, Rust G. Racial Disparities in Economic and Clinical Outcomes of Pregnancy Among Medicaid Recipients. <i>Matern Child Health J</i> 2013;17:1518-1525.	Estudo que não associou DMG e periodontite
(2) Chapple ILC, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. <i>J Clin Periodontol</i> 2013;40:S106-S112.	Estudo que não associou DMG e periodontite
(3) Michalowicz BS, Gustafsson A, Thumbigere-Math V, Buhlin K. The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. <i>J Clin Periodontol</i> 2013;40:S195-S208.	Estudo que não associou DMG e periodontite
(4) Shirakashi DJ, Leal RP, Colombo NH et al. Maternal Periodontal Disease in Rats Decreases Insulin Sensitivity and Insulin Signaling in Adult Offspring. <i>J Periodontol</i> 2013;84:407-414.	Estudo que não associou DMG e periodontite
(5) Negrato CA, Tarzia O, Jovanovic L, Chinellato LEM. Periodontal disease and diabetes mellitus. <i>J Appl Oral Sci</i> 2013;21:1-12.	Estudo que não associou DMG e periodontite
(6) Armitage GC. Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal disease. <i>Periodontol 2000</i> 2013;61:160-176.	Estudo que não associou DMG e periodontite
(7) Karunachandra NN, Perera IR, Fernando G. Oral health status during pregnancy: rural-urban comparisons of oral disease burden among antenatal women in Sri Lanka. <i>Rural Remote Health</i> 2012;12:1902.	Estudo que não associou DMG e periodontite
(8) Merglova V, Hecova H, Stehlikova J, Chaloupka P. Oral health status of women with high-risk pregnancies. <i>Biomed P Olomouc</i> 2012;156:337-341.	Estudo que não associou DMG e periodontite
(9) Albert DA, Ward A, Allweiss P et al. Diabetes and oral disease: implications for health professionals. <i>Annals Meet</i>	Estudo que não associou DMG e

- Report* 2012; 1255:1-15. periodontite
- (10) Javed F, Correa FOB, Chotai M, Tappuni AR, Almas K. Systemic conditions associated with areca nut usage: A literature review. *Scand J Public Health* 2010;38:838-844. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (11) Ebersole JL, Stevens J, Steffen MJ, Dawson D, Novak MJ. Systemic endotoxin levels in chronic indolent periodontal infections. *J Periodontol Res* 2010;45:1-7. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (12) Cullinan MP, Ford PJ, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic health: current status. *Aust Dental J* 2009;54:S62-S69. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (13) Cappelli D, Steffen MJ, Holt SC, Ebersole JL. Periodontitis in Pregnancy: Clinical and Serum Antibody Observations From a Baboon Model of Ligature-Induced Disease. *J Periodontol* 2009;80:1154-1165. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (14) Fernandez-Riejos P, Cisneros G, Santos K et al. Relationship Between Gestational Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *Clin Chem* 2009;55:A185. Estudo publicado na forma de anais de conferências e comentários para o editor
- (15) Bain JL, Lester SR, Henry WD, Naftel JP, Johnson RB. Effects of induced periapical abscesses on rat pregnancy outcomes. *Arch Oral Biol* 2009;54:162-171. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (16) Lamster IB, DePaola DP, Oppermann RV, Papapanou PN, Wilder RS. The relationship of periodontal disease to diseases and disorders at distant sites Communication to health care professionals and patients. *J Am Dent Assoc* 2008; 139:1389-1397. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (17) Periodontal disease may lead to gestational diabetes. *J Am Dent Assoc* 2008;139:541. Revisão
- (18) Toygar HU, Seydaoglu G, Kurklu S, Guzeldemir E, Arpak N. Periodontal health and adverse pregnancy outcome in 3,576 Turkish women. *J Periodontol* 2007;78:2081-2094. Estudo que não associou DMG e periodontite

- (19) Easa D, Harrigan R, Hammatt Z et al. Addressing oral health disparities in settings without a research-intensive dental school: Collaborative strategies. *Ethn Dis* 2005;15:187-190. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (20) Horowitz NJ, Kerns DG, Davies W. The incidence of known diabetics among US army active duty dental patients. *Mil Med* 2000;165:368-371. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (21) American Academy of Periodontology. Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998;69:841-850. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (22) LopezPerez R, DiazRomero RM, BarrancoJaubert A, BorgesYanez A, AvilaRosas H. Prevalence of dental caries, gingivitis, and periodontal disease in the diabetic pregnant woman. *Salud Publica Mex* 1996;38:101-109. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (23) Gondivkar SM, Gondivkar RS, Gadbail AR, Chole R, Mankar M, Yuwanati M. Chronic periodontitis and the risk of head and neck squamous cell carcinoma: facts and figures. *Exp Oncol* 2013;35:163-167. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (24) American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. Committee Opinion No. 569: oral health care during pregnancy and through the lifespan. *Obstet Gynecol* 2013;122:417-422. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (25) Ameet MM, Avneesh HT, Babita RP, Pramod PM. The relationship between periodontitis and systemic diseases - hype or hope? *J Clin Diagn Res* 2013;7:758-762. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (26) Linden GJ, Herzberg MC. Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 2013;40:S20-S23. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (27) Borgnakke WS, Ylostalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Clin Periodontol* 2013;40:S135-S152. Estudo que não associou DMG e periodontite

- (28) Niessen LC, Gibson G, Kinnunen TH. Women's oral health: why sex and gender matter. *Dent Clin North Am* 2013;57:181-194. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (29) Boland MR, Hripcsak G, Albers DJ et al. Discovering medical conditions associated with periodontitis using linked electronic health records. *J Clin Periodontol* 2013;40:474-482. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (30) Oppermann RV, Weidlich P, Musskopf ML. Periodontal disease and systemic complications. *Braz Oral Res* 2012;26:39-47. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (31) Prpic J, Kuis D, Pezelj-Ribaric S. Obesity and oral health--is there an association? *Coll Antropol* 2012;36:755-759. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (32) Glade MJ. Vitamin D: health panacea or false prophet? *Nutrition* 2013;29:37-41. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (33) Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pract* 2012;12:20-28. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (34) Hayes J, Wyatt C, Wiles RA. The prevalence of dental caries in Missouri and its relation to systemic disease: opportunities for Missouri to improve the health of its citizens. *Mo Med* 2012;109:322-327. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (35) Xie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE et al. Change of periodontal disease status during and after pregnancy. *J Periodontol* 2013;84:725-731. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (36) Livada R, Shiloah J. Gummy smile: could it be genetic? Hereditary gingival fibromatosis. *J Tenn Dent Assoc* 2012;92:23-26. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (37) DeRossi SS, Sollecito TP. The oral-medical disease connection: pregnancy, cardiovascular disease, and diabetes. *Compend Contin Educ Dent* 2012;33:406-413. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (38) Bell KP, Phillips C, Paquette DW, Offenbacher S, Estudo que não

- Wilder RS. Dental hygienists' knowledge and opinions of oral-systemic connections: implications for education. *J Dent Educ* 2012;76:682-694. associou DMG e periodontite
- (39) Azarpazhooh A, Tenenbaum HC. Periodontitis: a syndromic condition. *J Can Dent Assoc* 2012;78:c27. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (40) Michalowicz B. Perio causes everything? Perspectives on the association of oral health and systemic disease. *Northwest Dent* 2012;91:15-20. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (41) Azarpazhooh A, Tenenbaum HC. Separating fact from fiction: use of high-level evidence from research syntheses to identify diseases and disorders associated with periodontal disease. *J Can Dent Assoc* 2012;78:c25. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (42) Manjunath BC, Praveen K, Chandrashekar BR, Rani RM, Bhalla A. Periodontal infections: a risk factor for various systemic diseases. *Natl Med J India* 2011;24:214-219. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (43) Amano A, Inaba H. [Cardiovascular diseases and periodontal diseases]. *Clin Calcium* 2012;22:43-48. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (44) Huck O, Tenenbaum H, Davideau JL. Relationship between periodontal diseases and preterm birth: recent epidemiological and biological data. *J Pregnancy* 2011;2011:1-8. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (45) Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:422-426. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (46) Boillot A, El Halabi B, Batty GD, Range H, Czernichow S, Bouchard P. Education as a predictor of chronic periodontitis: a systematic review with meta-analysis population-based studies. *Plos One* 2011;6:e21508. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (47) Dhadse P, Gattani D, Mishra R. The link between periodontal disease and cardiovascular disease: How far we have come in last two decades? *J Indian Soc Periodontol* 2010;14:148-154. Estudo que não associou DMG e periodontite

- (48) Grandi T, Garuti G, Guazzi P, Tarabini L, Forabosco A. Survival and success rates of immediately and early loaded implants: 12-month results from a multicentric randomized clinical study. *J Oral Implantol* 2012;38:239-249. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (49) Surdacka A, Ciezka E, Piorunska-Stolzmann M et al. Relation of salivary antioxidant status and cytokine levels to clinical parameters of oral health in pregnant women with diabetes. *Arch Oral Biol* 2011;56:428-436. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (50) Milankovits M. [Infections, chronic diseases: diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus and bacterial vaginosis]. *Orv Hetil* 2010;151:1516. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (51) Goldie MP. The relationship of inflammation to systemic diseases and chronic periodontitis. *Int J Dent Hyg* 2010;8:253-255. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (52) Seymour RA. Does periodontal treatment improve general health? *Dent Update* 2010;37:206-2. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (53) Inaba H, Amano A. Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases--from molecular mechanisms to clinical cases: Implication of periodontal diseases in development of systemic diseases. *J Pharmacol Sci* 2010;113:103-109. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (54) Katz J, Wallet S, Cha S. Periodontal disease and the oral-systemic connection: "is it all the RAGE?". *Quintessence Int* 2010;41:229-237. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (55) Quijano A, Shah AJ, Schwarcz AI, Lalla E, Ostfeld RJ. Knowledge and orientations of internal medicine trainees toward periodontal disease. *J Periodontol* 2010;81:359-363. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (56) de Queiroz AM, Saiani RA, Rossi CR, Gomes-Silva JM, Nelson-Filho P. Oral findings and dental care in a patient with myelomeningocele: case report of a 3-year-old child. *Braz Dent J* 2009;20:434-438. Estudo que não associou DMG e periodontite

- (57) Scannapieco FA, Dasanayake AP, Chhun N. "Does periodontal therapy reduce the risk for systemic diseases?". *Dent Clin North Am* 2010;54:163-181. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (58) Abbo O, Breibach F, Vaysse F, Kessler S, Guitard J, Galinier P. [Antenatal diagnosis of a congenital granular cell tumor]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2010;111:91-93. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (59) New evidence of periodontal disease leading to gestational diabetes. *J Calif Dent Assoc* 2009;37:454. Estudo publicado na forma de anais de conferências e comentários para o editor
- (60) Tekavec C. Systemic diseases and dental treatment: talking with your patients. *Dent Today* 2009;28:108-109. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (61) Heimonen A, Janket SJ, Kaaja R, Ackerson LK, Muthukrishnan P, Meurman JH. Oral inflammatory burden and preterm birth. *J Periodontol* 2009;80:884-891. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (62) Schulhof RJ. Connecting the dots: can your practice be in the lifesaving business? *Dent Today* 2009;28:104-107. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (63) Seymour RA. Is gum disease killing your patient? *Br Dent J* 2009;206:551-552. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (64) Wilder RS, Iacopino AM, Feldman CA et al. Periodontal-systemic disease education in U.S. and Canadian dental schools. *J Dent Educ* 2009;73:38-52. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (65) Kinane D, Bouchard P. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008;35:333-337. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (66) Williams RC. Understanding and managing periodontal diseases: a notable past, a promising future. *J Periodontol* 2008;79:1552-1559. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (67) NYU study: periodontal disease may lead to gestational diabetes. *J Mich Dent Assoc* 2008;90:26. Estudo publicado na forma de anais

- de conferências e comentários para o editor
- (68) Wilder RS, Thomas KM, Jared H. Periodontal-systemic disease education in United States dental hygiene programs. *J Dent Educ* 2008;72:669-679. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (69) Kasaj A, Zafiroopoulos GG, Tekyatan H, Pistorius A, Willershhausen B. Periodontal disease status of pregnant women with diabetes mellitus. *Coll Antropol* 2008;32:115-118. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (70) Niemiec BA. Periodontal disease. *Top Companion Anim Med* 2008;23:72-80. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (71) Marakoglu I, Gursoy UK, Marakoglu K, Cakmak H, Ataoglu T. Periodontitis as a risk factor for preterm low birth weight. *Yonsei Med J* 2008;49:200-203. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (72) Irwin C, Mullally B, Ziada H, Byrne PJ, Allen E. Periodontics: 9. Periodontitis and systemic conditions--is there a link? *Dent Update* 2008;35:92-98. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (73) Boggess KA. Maternal oral health in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;111:976-986. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (74) Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:135-141. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (75) Selwitz RH, Pihlstrom BL. How to lower risk of developing diabetes and its complications: recommendations for the patient. *J Am Dent Assoc* 2003;134:54S-58S. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (76) Weidlich P, Cimoës R, Pannuti CM, Oppermann RV. Association between periodontal diseases and systemic diseases. *Braz Oral Res* 2008;22:32-43. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (77) Russell SL, Mayberry LJ. Pregnancy and oral health: a review and recommendations to reduce gaps in practice and research. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2008;33:32-



37. periodontite
- (78) Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Yu SM. Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:605-615. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (79) Taylor GW, Borgnakke WS. Self-reported periodontal disease: validation in an epidemiological survey. *J Periodontol* 2007;78:1407-1420. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (80) Watts T. Behavioural confounders. *Br Dent J* 2007;203:63-64. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (81) Ferguson JE, Hansen WF, Novak KF, Novak MJ. Should we treat periodontal disease during gestation to improve pregnancy outcomes? *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:454-467. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (82) Costerton J, Keller D. Oral periopathogens and systemic effects. *Gen Dent* 2007;55:210-215. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (83) Cabala A, Chomyszyn-Gajewska M, Drozd W. [Periodontitis and systemic disease relationships]. *Przegl Lek* 2006;63:773-777. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (84) Gazolla CM, Ribeiro A, Moyses MR, Oliveira LA, Pereira LJ, Sallum AW. Evaluation of the incidence of preterm low birth weight in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol* 2007;78:842-848. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (85) Tenenbaum H, Matthews D, Sandor G, McCulloch C. Oral health-systemic health: what is the true connection? Interviews by Sean McNamara. *J Can Dent Assoc* 2007;73:211-216. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (86) Meng HX. [Association between periodontitis and diabetes mellitus]. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2007;39:18-20. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (87) Friedlander AH, Chaudhuri G, Altman L. A past medical history of gestational diabetes: its medical significance and its dental implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:157-163. Revisão

- (88) Mangini F, Santacroce L, Bottalico L. [Periodontitis and systemic diseases]. *Clin Ter* 2006;157:541-548. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (89) Moutsopoulos NM, Madianos PN. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1088:251-264. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (90) Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 2006;94:10-21. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (91) Dorfer C. Oral inflammation and systemic health: is the association only an artefact? *Int J Dent Hyg* 2006;4:26-33. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (92) D'Aiuto F, Graziani F, Tete S, Gabriele M, Tonetti MS. Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005;18:1-11. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (93) Anil S, Al Ghamdi HS. The impact of periodontal infections on systemic diseases. An update for medical practitioners. *Saudi Med J* 2006;27:767-776. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (94) Nesse W, Spijkervat FK, Abbis F, Vissink A. [Links between periodontal disease and general health. 2. Preterm birth, diabetes and autoimmune diseases]. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2006;113:191-196. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (95) Meurman JH, Furuholm J, Kaaja R, Rintamaki H, Tikkanen U. Oral health in women with pregnancy and delivery complications. *Clin Oral Investig* 2006;10:96-101. Estudo que não separou DMG de outras complicações gestacionais
- (96) Hujoel PP, Lydon-Rochelle M, Robertson PB, Del Aguila MA. Cessation of periodontal care during pregnancy: effect on infant birthweight. *Eur J Oral Sci* 2006;114:2-7. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (97) Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005;366:1809-1820. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (98) Dietrich T, Garcia RI. Associations between Estudo que não

- periodontal disease and systemic disease: evaluating the strength of the evidence. *J Periodontol* 2005;76:2175-2184. associou DMG e periodontite
- (99) Davies RM, Davies GM. Periodontal disease and general health. *Dent Update* 2005;32:438-440. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (100) Golden G. Open wide. *Minn Med* 2005;88:30-34. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (101) Pihlstrom BL, Tabak L. The National Institute of Dental and Craniofacial Research: research for the practicing dentist. *J Am Dent Assoc* 2005;136:728-737. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (102) Scannapieco FA. Systemic effects of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005;49:533-50. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (103) Greenstein G. Changing periodontal concepts: treatment considerations. *Compend Contin Educ Dent* 2005;26:81-86. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (104) Diaz-Romero RM, Casanova-Roman G, Beltran-Zuniga M, Belmont-Padilla J, Mendez JD, Avila-Rosas H. Oral infections and glycemic control in pregnant type 2 diabetics. *Arch Med Res* 2005;36:42-48. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (105) Shoji K, Shimauchi H, Shinoda H. [Effects of pregnancy, lactation and dietary calcium on alveolar bone loss]. *Clin Calcium* 2002;12:992-996. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (106) Hamilton J. The link between periodontal disease and systemic diseases: state of the evidence 2005. *J Calif Dent Assoc* 2005;33:29-38. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (107) Eke PI. Public health implications of periodontal infections in adults: conference proceedings. *J Public Health Dent* 2005;65:56-65. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (108) Ionescu O, Sonnet E, Roudaut N, Predine-Hug F, Kerlan V. [Oral manifestations of endocrine dysfunction]. *Ann Endocrinol* 2004;65:459-465. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (109) Konopka T. [Periodontitis and preterm low birth Estudo que não

- weight]. *Ginekol Pol* 2004;75:397-403. associou DMG e periodontite
- (110) Blanton PL. The opportunity of the 21st century: healthier Texans. *Tex Dent J* 2004;121:366-367. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (111) Bsoul SA, Terezhalmay GT. Vitamin C in health and disease. *J Contemp Dent Pract* 2004;5:1-13. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (112) Bush BC, Donley TG. A model for dental hygiene education concerning the relationship between periodontal health and systemic health. *Educ Health* 2002;15:19-26. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (113) Christoffers AB, Kreisler M, Willershausen B. Effects of estradiol and progesterone on the proliferation of human gingival fibroblasts. *Eur J Med Res* 2003;8:535-542 Estudo que não associou DMG e periodontite
- (114) Amar S, Han X. The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Med Sci Monit* 2003;9:RA291-RA299. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (115) Holmstrup P, Poulsen AH, Andersen L, Skuldbol T, Fiehn NE. Oral infections and systemic diseases. *Dent Clin North Am* 2003;47:575-598. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (116) Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol 2000* 2003;32:59-81. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (117) Novak MJ, Donley TG. Using host response modifiers in the treatment of periodontal disease. *Pract Proced Aesthet Dent* 2002;14:S3-S10. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (118) Champagne CM, Madianos PN, Lief S, Murtha AP, Beck JD, Offenbacher S. Periodontal medicine: emerging concepts in pregnancy outcomes. *J Int Acad Periodontol* 2000;2:9-13. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (119) Gottehrer NR. Managing risk factors in successful nonsurgical treatment of periodontal disease. *Dent Today* 2003;22:64-69. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (120) Jin LJ, Chiu GK, Corbet EF. Are periodontal diseases Estudo que não

- risk factors for certain systemic disorders--what matters to medical practitioners? *Hong Kong Med J* 2003;9:31-37. associou DMG e periodontite
- (121) Soory M. Hormone mediation of immune responses in the progression of diabetes, rheumatoid arthritis and periodontal diseases. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2002;2:13-25. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (122) John V, Kim SJ. Periodontal disease and systemic disease. Clinical information for the practicing dentist. *J Indiana Dent Assoc* 2002;81:15-18. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (123) Paquette DW, Madianos P, Offenbacher S, Beck JD, Williams RC. The concept of "risk" and the emerging discipline of periodontal medicine. *J Contemp Dent Pract* 1999;1:1-8. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (124) Douglass GL. Periodontics today and in the future. *J Calif Dent Assoc* 2002;30:384-385. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (125) Teng YT, Taylor GW, Scannapieco F et al. Periodontal health and systemic disorders. *J Can Dent Assoc* 2002;68:188-192. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (126) Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc* 2002;68:161-164. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (127) Joshipura K, Ritchie C, Douglass C. Strength of evidence linking oral conditions and systemic disease. *Compend Contin Educ Dent* 2000;30:12-23. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (128) Rose LF, Steinberg BJ, Minsk L. The relationship between periodontal disease and systemic conditions. *Compend Contin Educ Dent* 2000;21:870-877. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (129) Rivera-Hidalgo F. Systemic disease and periodontal disease. *Tex Dent J* 2001;118:944-953. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (130) Guthmiller JM, Hassebroek-Johnson JR, Weenig DR et al. Periodontal disease in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2001;72:1485-1490. Estudo que não associou DMG e periodontite

- (131) Cohen DW, Rose LF, Minsk L. Potential effects of oral infections on systemic health. *Alpha Omegan* 2001;94:24-31. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (132) Van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Vandenbroucke-Grauls CM. [Periodontitis: a hidden chronic infection]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:557-563. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (133) Soory M. Hormonal factors in periodontal disease. *Dent Update* 2000;27:380-383. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (134) Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol 2000* 2001;25:21-36. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (135) Chen I. The Surgeon General's report on oral health: implications for research and education. *N Y State Dent J* 2000;66:38-42. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (136) Zeeman GG, Veth EO, Dennison DK. Focus on primary care: periodontal disease: implications for women's health. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:43-49. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (137) Matthews DC. Periodontal medicine: a new paradigm. *J Can Dent Assoc* 2000;66:488-491. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (138) Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:547-558. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (139) Parameter on systemic conditions affected by periodontal diseases. American Academy of Periodontology. *J Periodontol* 2000;71:880-883. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (140) Parameter on periodontitis associated with systemic conditions. American Academy of Periodontology. *J Periodontol* 2000;71:876-879. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (141) Offenbacher S. The link between periodontal disease and systemic health: a scientific update. Interview by Phillip Bonner. *Dent Today* 1999;18:88-89. Estudo que não associou DMG e periodontite

- (142) Engebretson SP, Lalla E, Lamster IB. Periodontitis and systemic disease. *N Y State Dent J* 1999;65:30-32. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (143) Mealey BL. Influence of periodontal infections on systemic health. *Periodontol 2000* 1999;21:197-209. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (144) Scannapieco FA. Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998;69:841-850. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (145) Dennison DK. Heart attacks, strokes, diabetes and periodontal diseases: the relationship between periodontal health and systemic diseases. *J Gt Houst Dent Soc* 1998;69:22-23. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (146) Mealey BL. Periodontal implications: medically compromised patients. *Ann Periodontol* 1996;1:256-321. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (147) Covington P. Women's oral health issues: an exploration of the literature. *Probe* 1996;30:173-177. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (148) Goulding M. Risk assessment for periodontal disease. *Probe* 1996;30:100-104. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (149) Michelberger D, Matthews D. Periodontal manifestations of systemic diseases and their management. *J Can Dent Assoc* 1996;62:313-321. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (150) Genco RJ, Loe H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontol 2000* 1993;2:98-116. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (151) Willershausen B, Pistorius J, Joseph W, Haslbeck M. [Periodontal findings in pregnant diabetic patients]. *Quintessenz* 1991;42:1419-1429. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (152) Diaz Romero RM, Barranco JA, Chavira Bautista RE. [A perinatal approach to dental practice for diabetic women]. *Rev ADM* 1990;47:67-70. Estudo que não associou DMG e periodontite

- (153) Albrecht M, Banoczy J, Baranyi E et al. Studies of dental and oral changes of pregnant diabetic women. *Acta Diabetol Lat* 1987;24:1-7. Estudo que não separou DMG de outros tipos de diabetes
- (154) Lichten IJ, Bullard LR, Sherrell BU. A conspectus of research on nutritional status in Hawaii and western Samoa--1960-1980 with references to diseases in which diet has been implicated. *World Rev Nutr Diet* 1983;41:40-75. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (155) Jacobson A. The physiology of tooth eruption. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1983;19:67-82. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (156) Albrecht M, Baranyi E, Szalay J, Bekefi D, Banoczy J, Tamas G. [Dental and oral changes in diabetic pregnant women under regular dental care]. *Fogorv Sz* 1981;74:131-136. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (157) Pennel BM, Keagle JG. Predisposing factors in the etiology of chronic inflammatory periodontal disease. *J Periodontol* 1977; 48:517-532. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (158) Gaberthuel T, Curilovic Z. [Diabetes mellitus, a problem for the dentist?]. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 1977;87:578-592. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (159) Maeglin B. [Dental surgery and the marginal periodontium]. *Dtsch Zahnarztl Z* 1977;32:3-6. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (160) Tyldesley WR. Oral medicine for the dental practitioner. 8. Oral symptoms in generalised disease. *Br Dent J* 1974;136:151-155. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (161) Strassburg M. [Differential diagnostic problems in endogenous factors of marginal parodontopathies]. *Dtsch Zahnarztl Z* 1974;29:19-26. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (162) Newcomb GM. Host factors in the aetiology of periodontal disease. *Aust Dent J* 1973;18:207-211. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (163) Silverman S Jr. Oral changes in metabolic diseases. Estudo que não



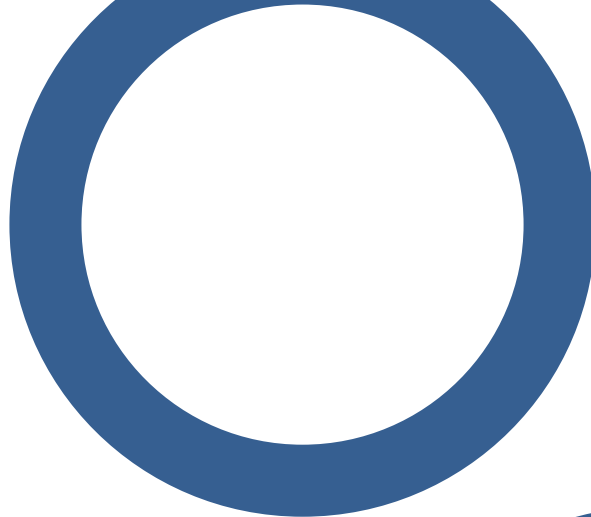
- Postgrad Med* 1971;49:106-110. associou DMG e periodontite
- (164) Fey D. Periodontal changes in pregnancy. *Med Aff* 1970;32:16. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (165) Einfeldt H. [Periodontopathies in young patients]. *Zahnarztl Mitt* 1968;58:816-819. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (166) Loe H. Endocrinologic influences on periodontal disease pregnancy and diabetes mellitus. *Ala J Med Sci* 1968;5:336-348. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (167) Research on periodontal disease during regnancy and in deibetes. *Va Dent J* 1966;43:44-45. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (168) Olsen I. From the acta prize lecture 2014: the periodontal-systemic connection seen from a microbiological standpoint. *Acta Odontol Scand* 2015;20:1-6. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (169) Mathew RJ, Bose A, Prasad JH, Muliyl JP, Singh D. Maternal periodontal disease as a significant risk factor for low birth weight in pregnant women attending a secondary care hospital in South India: a case-control study. *Indian J Dent Res* 2014;25:742-7. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (170) Sheiham A. Claims that periodontal treatment reduces costs of treating five systemic conditions are questionable. *J Evid Based Dent Pract* 2015;15:35-6. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (171) Jeffcoat MK, Jeffcoat RL, Gladowski PA, Bramson JB, Blum JJ. Impact of periodontal therapy on general health: evidence from insurance data for five systemic conditions. *Am J Prev Med* 2014;47:166-74. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (172) Luis Schwab G, Tetu Moysés S, Helena Sottile França B, Iani Werneck R, Frank E, Jorge Moysés S. Chronic conditions policies: oral health, a felt absence. *Int Dent J* 2014;64:83-8. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (173) Trombelli L, Farina R. A review of factors influencing Estudo que não

- the incidence and severity of plaque-induced gingivitis. *Minerva Stomatol* 2013;62:207-34. associou DMG e periodontite
- (174) Borgnakke WS, Glick M, Genco RJ. Periodontitis: the canary in the coal mine. *J Am Dent Assoc* 2013;144:764-6. Estudo que não associou DMG e periodontite
- (175) Bansal M, Khatri M, Kumar A, Bhatia G. Relationship between maternal periodontal status and preterm low birth weight. *Rev Obstet Gynecol* 2013;6:135-40. Estudo que não associou DMG e periodontite
-

Tabela suplementar 2 - Estudos excluídos após análise de texto integral e razões para exclusão.

Estudo	Classificação
(1) Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Vastardis S, Delarosa RL, Pridjian G, Buekens P. Periodontal Disease and Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. <i>Am J Epidemiol</i> 2009;169:S20.	Mesma população de estudo incluído
(2) Millar LK, Cahinhinan LI, Dean TM, Beck J, Offenbacher S. Role of periodontal disease in gestational diabetes and preterm birth. <i>J Soc Gynecol Investig</i> 2006;13:326A.	Estudo que não associa DMG e periodontite
(3) Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Xie Y et al. Periodontal disease as a potential risk factor for the development of diabetes in women with a prior history of gestational diabetes mellitus. <i>J Public Health Dent</i> 2013;73:41-49.	Mesma população de estudo incluído
(4) Mittas E, Erevnidou K, Koumantakis E, Papavasileiou S, Helidonis E. Gingival condition of women with gestational diabetes on a Greek island. <i>Spec Care Dentist</i> 2006;26:214-219.	Estudo que não associa DMG e periodontite
(5) Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Pridjian G. Periodontal disease and gestational diabetes mellitus. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2006;195:1086-1089.	Grupo controle incluí mulheres não gestantes
(6) Chapper A, Munch A, Schermann C, Piacentini CC, Fasolo MT. Obesity and periodontal disease in diabetic pregnant women. <i>Braz Oral Res</i> 2005;19:83-87.	Ausência de grupo controle
(7) Xie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE et al. Prepregnancy obesity and periodontitis among pregnant females with and without gestational diabetes mellitus. <i>J Periodontol</i> 2014;85:890-898	Mesma população de estudo incluído

# DISCUSSÃO



## 4 DISCUSSÃO

O DM compreende um grupo de desordens metabólicas causadas tanto pela ausência de secreção de insulina como pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina. A elevação da glicose sanguínea está associada a alterações significativas no sistema imune-inflamatório dos diabéticos, aumentando a susceptibilidade desses indivíduos a complicações, incluindo a periodontite (Chávarry et al. 2009).

Enquanto a função de neutrófilos está reduzida em diabéticos, macrófagos e monócitos estão mais reativos e produzem citocinas pró-inflamatórias de forma exagerada. Adicionalmente, indivíduos com DM podem apresentar alterações na homeostasia, maturação e síntese do colágeno (Mealey & Oates 2006, Graves et al. 2007). Esses eventos podem explicar a maior prevalência, extensão e gravidade da periodontite em diabéticos. Vários estudos têm demonstrado associação entre o DM tipo-2 e periodontite (Emrich et al. 1991, Westfelt et al. 1996, Taylor et al. 1998, Kaur et al. 2009, Newton et al. 2011).

Resultados deste estudo caso-controle demonstraram alta prevalência de periodontite em gestantes com DM tipo-1 ou DM tipo-2. Entretanto, quando comparado com gestantes sem DM, a diferença na prevalência de periodontite não foi considerada estatisticamente significativa. O reduzido número amostral deste estudo é uma limitação que pode refletir neste resultado.

O DMG é uma condição sistêmica multifatorial de hiperglicemia com significativa morbidade, tanto para a mãe quanto para a criança (Xiong et al. 2001). Portanto, o conhecimento e o manejo dos fatores de risco associados ao desenvolvimento do DMG poderia ajudar a reduzir a prevalência e as complicações associadas a esta doença. Apesar do DMG apresentar fatores de risco bem estabelecidos, outros fatores podem estar envolvidos na sua patogênese. Dessa forma, a possibilidade de que um processo infeccioso sistêmico contribua para um quadro de resistência à insulina e, conseqüentemente, manifestação do DMG, tem sido discutida (Wolf et al. 2004).

A possível associação entre DMG e periodontite é pautada no fato de que a periodontite representa uma expressiva fonte de antígenos e produtos bacterianos

para indução de um processo inflamatório sistêmico e, subsequente, resistência à ação da insulina. Portanto, a periodontite pode ser um significativo fator no processo de desenvolvimento do DMG. Entretanto, o DMG não apresentaria impacto periodontal, pois o quadro de hiperglicemia que se inicia durante a gestação ocorre em um período de tempo curto e insuficiente para levar à perda dos tecidos periodontais de suporte, observada na periodontite (Kuhl 1998, Xiong et al. 2009a).

O número de estudos objetivando avaliar a associação entre DMG e periodontite é extremamente reduzido (Novak et al. 2006, Xiong et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Habib 2009, Xiong et al. 2009, Ruiz et al. 2011, Chokwiryachit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013, Bullon et al. 2014). Adicionalmente, os resultados destes estudos diferem entre si, sem convergência para um conceito sólido sobre essa relação e significativas diferenças metodológicas são observadas entre eles. Diferenças notáveis especialmente em relação aos critérios de diagnóstico, tanto para o DMG quanto para a periodontite, são identificados.

O efeito benéfico da terapia periodontal nos níveis glicêmicos de diabéticos tem sido demonstrado em revisões sistemáticas (Darré et al. 2008, Teeuw et al. 2010, Borgnakke et al. 2013, Corbella et al. 2013, Engebretson & Kocher 2013, Liew et al. 2013, Sgolastra et al. 2013). Alguns estudos de meta-análise demonstram redução de 36% a 65% nos níveis de hemoglobina glicada após terapia periodontal (Teeuw et al. 2010, Engebretson & Kocher 2013, Liew et al. 2013, Sgolastra et al. 2013). O controle de processos infecciosos na cavidade bucal pode ser associado à significativa melhora dos parâmetros glicêmicos em indivíduos diabéticos (Khader et al. 2010). Esse fato enfatiza a possibilidade de um processo infeccioso na cavidade bucal apresentar um impacto sistêmico, com repercussão no controle metabólico e desenvolvimento de um quadro resistência à insulina.

Entretanto, resultados do presente estudo caso-controle não demonstraram diferenças significativas na prevalência de periodontite entre mulheres com DMG e gestantes sem DMG. Os resultados deste estudo longitudinal demonstraram que a periodontite não foi mais frequente entre mulheres com história de DMG, que desenvolveram DM tipo-2. Adicionalmente, não foi verificada associação entre os níveis de IL-6, IL-10, MMP-2, MMP-9 e TNF- $\alpha$  na saliva e DM tipo-2 ou pré-diabetes.

Um único estudo (Xiong et al. 2013) avaliou o impacto da periodontite no desenvolvimento do DM em mulheres com DMG prévio. Entretanto, significativas diferenças metodológicas dificultam a comparação com nossos resultados. No trabalho de Xiong et al. (2013), mulheres com DMG prévio e periodontite foram comparadas somente a mulheres sem ambas as doenças. Esse estudo apresenta ainda amostra e tempo de acompanhamento menores e utiliza valores médios glicêmicos, o que no nosso entendimento pode interferir nos resultados.

A amostra incluída nos estudos caso-controle e longitudinal apresenta, em sua maioria, um quadro de periodontite mais localizada. Hipoteticamente, em uma amostra com periodontite mais generalizada há maior translocação de bactérias e produtos bacterianos e maior possibilidade de repercussão sistêmica. Portanto, o impacto na resistência à insulina e no desenvolvimento de DM poderia ser mais evidente. Entretanto, apesar da não associação estatística, no presente estudo longitudinal, indivíduos com glicemia alterada apresentaram uma deterioração da condição periodontal entre os dois momentos de exame. Resultados evidenciaram aumento na frequência de periodontite, na extensão, na gravidade, no percentual de sítios com SS, PS e perda de inserção.

É interessante ressaltar que neste estudo longitudinal os níveis sanguíneos de PCR foram significativamente associados ao DM tipo-2, na amostra de mulheres com história de DMG. Outro processo inflamatório poderia estar contribuindo para a elevação dos níveis de PCR e de outros mediadores envolvidos na inflamação, contribuindo para a manifestação do DM tipo-2. Esse fato enfatiza o papel de um processo inflamatório sistêmico no desenvolvimento de um quadro de resistência à insulina.

De forma similar, recente revisão sistemática e meta-análise (Wang et al 2013) demonstrou significativa associação entre elevados níveis de IL-6 e PCR com o risco de DM tipo-2, evidenciando o processo inflamatório como preditor do desenvolvimento do DM tipo-2 (Wang et al 2013). Por outro lado, a presença da periodontite tem sido associada a altos níveis plasmáticos de PCR (Gomes-Filho et al. 2011). Esse fato torna plausível biologicamente o impacto da infecção periodontal no DM.

É possível que em outras populações, com diferentes condições periodontais, a periodontite possa ser considerada um fator de risco para o posterior desenvolvimento do DM tipo-2, em mulheres com história de DMG ou possa estar associada ao DMG. Entretanto, são necessários estudos adicionais e em diferentes populações para aprimoramento do conhecimento sobre a relação entre essas doenças.

A meta-análise de estudos transversais demonstrou que mulheres grávidas com periodontite têm maior risco de DMG. Entretanto, para os estudos de caso-controle a meta-análise apresentou resultados controversos sobre a associação entre periodontite e DMG. Adicionalmente, a análise dos estudos caso-controle incluídos na meta-análise revelou elevada heterogeneidade estatística (81,37%). Por esta razão, é duvidoso afirmar que há uma associação entre periodontite e DMG para os estudos de caso-controle.

A análise qualitativa, dos estudos incluídos nessa revisão sistemática, também demonstrou resultados controversos sobre a associação entre periodontite e DMG. Três estudos (Habib 2009, Xiong et al. 2009, Chokwiryachit et al. 2013) reportaram uma diferença significativa na prevalência de periodontite entre casos e controles, com maior prevalência entre mulheres com DMG. Outro estudo (Ruiz et al. 2011) mostrou piores médias de parâmetros clínicos periodontais em mulheres com DMG ( $p < 0,001$ ). Por outro lado, quatro estudos (Novak et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Esteves Lima et al. 2013, Bullon et al. 2014) não reportaram diferença significativa na prevalência de periodontite entre gestantes portadoras e não portadoras do DMG.

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática apresentam diferenças substanciais em relação ao diagnóstico de periodontite, o que demonstra a heterogeneidade clínica entre os estudos. Dos sete estudos que reportaram a prevalência de periodontite na amostra, seis estudos (Novak et al. 2006, Dasanayake et al. 2008, Xiong et al. 2009a, Chokwiryachit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013, Bullon et al. 2014) utilizaram parâmetros clínicos periodontais como base para a definição de periodontite, enquanto um estudo (Habib 2009) utilizou o Índice Periodontal Comunitário de Necessidades de Tratamento (CPITN) (Ainamo et al. 1982) para avaliação periodontal. É importante notar que os critérios utilizados para o diagnóstico da periodontite tem um grande impacto sobre a prevalência da doença



(Costa et al. 2009). A definição de periodontite é uma questão pontual e permanece difícil estabelecer um consenso para definição de casos de periodontite, que não subestime ou superestime a doença, e que realmente reflita um processo inflamatório e infeccioso que possa ter repercussão sistêmica. Além disso, os estudos incluídos na presente revisão sistemática apresentam amostras pequenas.

Uma meta-análise incluindo estudos com parâmetros clínicos homogêneos poderia contribuir para um resultado diferente. A heterogeneidade clínica e estatística entre os estudos pode ser considerada uma limitação da presente revisão sistemática e poderia dificultar uma conclusão definitiva.

Portanto, até o presente momento, não é possível afirmar que há uma associação positiva entre a periodontite e o DMG. O fato da periodontite poder contribuir para a propagação sistêmica de bactérias e produtos bacterianos e, subsequentemente, induzir um processo inflamatório sistêmico, torna essa associação biologicamente possível (Garcia et al. 2009). Entretanto, a periodontite e o DMG são duas condições de origem multifatorial e, portanto, fatores de confusão e diferenças entre as populações estudadas podem dificultar a avaliação desta associação, a generalização dos resultados e a comparação entre os mesmos. Os estudos incluídos na presente revisão sistemática foram conduzidos em diferentes países e em populações distintas, com características e peculiaridades específicas que podem influenciar os resultados. Adicionalmente, a qualidade dos estudos variou de 5 a 7 pontos, o que mostra a variabilidade metodológica entre eles, embora na maioria dos casos todos os estudos foram consideradas adequados em relação à qualidade metodológica. A análise qualitativa identificou deficiências significativas na representatividade dos casos e na seleção dos controles. Estudos adicionais devem aprimorar o processo metodológico de seleção da amostra.

Resultados do presente estudo caso-controle demonstraram associação entre DMG e idade materna elevada, alto IMC e hipertensão crônica, corroborando resultados de estudos prévios (Xiong et al. 2001, Lapolla et al. 2009, Xiong et al. 2009, Bener et al. 2011, Ruiz et al. 2011, Esteves Lima et al. 2013)

Adicionalmente, neste estudo longitudinal o IMC elevado foi significativamente mais freqüente nas mulheres com níveis glicêmicos alterados, diagnosticadas tanto com pré-diabetes quanto com DM tipo-2, embora não tenha permanecido no modelo final.

A obesidade é considerada um fator de risco para o desenvolvimento do DM tipo-2 e para o DMG (Lapolla et al 2009; Kahn et al. 2014). Estudos investigando a associação entre periodontite e DMG têm demonstrado mulheres com DMG apresentam maior IMC do que as gestantes sem DMG (Dasanayake et al. 2008, Xiong et al. 2009, Ruiz et al. 2011, Chokwiriyaichit et al. 2013, Esteves Lima et al. 2013, Bullon et al. 2014).

No presente estudo longitudinal não foi observada associação entre idade elevada e o desenvolvimento do DM tipo-2, em mulheres com história de DMG. Entretanto, a idade materna elevada é considerada um fator de risco para o desenvolvimento do DMG (Xiong et al. 2001, Lapolla et al. 2009, Esteves Lima et al. 2013). Adicionalmente, tem sido demonstrado a elevação na prevalência de DM tipo-2 com o aumento da idade (Kahn et al. 2014). O tamanho amostral é uma limitação do presente estudo que poderia contribuir para esse divergente resultado.

Portanto, a idade materna elevada e o alto IMC podem ser variáveis de confusão nos estudos do DMG (Xiong et al. 2001). Dentre os estudos, incluídos nesta revisão sistemática, que demonstraram uma associação significativa entre a periodontite e o DMG, o estudo de Habib (2009) não realizou ajuste para as variáveis idade e IMC. Esse fato pode comprometer a análise dos resultados e as conclusões estabelecidas no estudo.

A incidência de DM tipo-2 em mulheres com história de DMG observada neste estudo longitudinal foi alta, o que justifica os esforços direcionados à identificação de possíveis fatores de risco associados.

Durante o acompanhamento do pré-natal é necessário ênfase na abordagem multidisciplinar para o diagnóstico e o tratamento de processos inflamatórios sistêmicos, minimizando os riscos de desenvolvimento de resistência à insulina.

O DMG representa uma oportunidade única de intervenção precoce para prevenção do desenvolvimento do DM tipo-2, doença com elevada morbidade e mortalidade (American Diabetes Association 2004). Esse fato reflete a importância de aprofundamento dos estudos sobre o DMG. De forma real, o limitado número de estudos de associação entre DMG e periodontite e seus resultados conflitantes convergem para a necessidade de estudos adicionais sobre essa associação.

# CONCLUSÕES

## 5 CONCLUSÕES

- Os resultados do estudo caso-controle demonstraram ausência de associação entre periodontite e DMG.
- A associação entre idade materna elevada, alto IMC e DMG enfatiza a necessidade de uma abordagem multidisciplinar em grupos específicos de gestantes.
- Os resultados do estudo coorte demonstraram uma ausência de associação entre periodontite e o desenvolvimento do DM tipo-2 em mulheres com história de DMG prévio.
- Em mulheres com DMG prévio, decorridos três anos, não foram observadas diferenças nos parâmetros clínicos periodontais e nos mediadores inflamatórios bioquímicos analisados IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , MMP-2 e MMP-9, com exceção para a PCR, entre mulheres com níveis glicêmicos normais e com DM tipo-2.
- A associação entre PCR sanguínea e o desenvolvimento do DM tipo-2 evidencia a importância de um processo inflamatório na etiopatogênese do DM. Assim, durante a gestação, é necessário ênfase no diagnóstico e no tratamento de processos inflamatórios sistêmicos, visando à redução do risco de desenvolvimento de um quadro de resistência à insulina.
- Considerando as limitações da presente revisão sistemática e com base na meta-análise dos estudos observacionais incluídos, a evidência científica atual não permite afirmar que há ou que não há uma associação entre periodontite e DMG.

The page features five large, thick blue circles scattered across the background. One circle is at the top center, another is on the right side overlapping the text, and three others are at the bottom of the page.

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J. Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *Int Dent J*. 1982;32:281-291.
2. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2002;29:177-206.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34:S62-S69.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37:S81-S90.
5. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27:S88-S90.
6. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4:1-6.
7. Atalah ES, Castillo C, Castro R, Aldea A. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional em embarazadas. *Rev Med Chile*. 1997;125:1429-1436.
8. Atègbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4137-4143.
9. Bener A, Saleh NJ, Al-hamaq A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons. *Int J Womens Health*. 2011;3:367-373.
10. Borenstein M, Hedges LV, Higgins J, Rothstein H. *Comprehensive meta-analysis*. Englewood: Biostat; 2005.
11. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*. Chichester: John Wiley & Sons; 2009.

12. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Clin Periodontol*. 2013;40:S135-S152.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada – manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde ; 2006. 162 p.
14. Bullon P, Jaramillo R, Santos-Garcia R, Rios-Santos V, Ramirez M, Fernandez-Palacin A, et al. Relation of periodontitis and metabolic syndrome with gestational glucose metabolism disorder. *J Periodontol*. 2014;85:e1-e8.
15. Calabrese N, Aiuto FD, Calabrese A, Patel K, Calabrese G, Massi-Benedetti M. Effects of periodontal therapy on glucose management in people with diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*. 2011;37,456-459.
16. Chapper A, Munch A, Schermann C, Piacentini CC, Fasolo MT. Obesity and periodontal disease in diabetic pregnant women. *Braz Oral Res*. 2005;19:83-87.
17. Chávarry NGM, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent*. 2009;7:107-127.
18. 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;84:857-862.
19. Collin HL, Sorsa T, Meurman JH, Niskanen L, Salo T, Rönkä H, et al. Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontal Res*. 2000;35:259-265.
20. Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F, Del Fabbro M. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2013;4:502-509.
21. Correa FOB, Gonçalves D, Figueredo CMS, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SRP. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol*. 2010;37:53-58.

22. Costa FO, Cota LOM, Costa JE, Pordeus IA. Periodontal disease progression among young subjects with no preventive dental care: A 52-month follow-up study. *J Periodontol.* 2007;78:198-203.
23. Costa FO, Guimarães AN, Cota LOM, Pataro AL, Segundo TK, Cortelli SC, et al. Impact of different periodontitis case definitions on periodontal research. *J Oral Sci.* 2009;51:199-206.
24. Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, Palioto DB, Souza SL, Grisi MF, et al. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol.* 2010;81:384-391.
25. Cota LOM, Guimarães AN, Costa JE, Lorentz TCM, Costa FO. Association between maternal periodontitis and an increased risk of preeclampsia. *J Periodontol.* 2006;77:2063-2069.
26. Dag A, Firat ET, Arokan S, Kadiroglu AK, Kaplan A. The effect of periodontal therapy on serum TNF- $\alpha$  and HbA1c levels in type 2 diabetic patients. *Aust Dent J.* 2009;54, 17-22.
27. Darré L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab.* 2008;34:497-506.
28. Dasanayake AP, Chhun N, Tanner ACR, Craig RG, Lee MJ, Moore AF, et al. Periodontal pathogens and gestational diabetes mellitus. *J Dent Res.* 2008;87:328-333.
29. Deeks J, Khan KS, Song F, Popay J, Nixon J, Kleijnen J. Stage II: Conducting the review. Phase 7: Data Synthesis. Undertaking Systematic review of research effectiveness. In: GRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. York Publishing Services Ltd: York; 2001. p. 1-30.
30. Duarte PM, Miranda TS, Lima JA, Dias Gonçalves TE, Santos VR, Bastos MF, et al. Expression of immune-inflammatory markers in sites of chronic periodontitis in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2012;83:426-434.
31. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in metaanalysis detected by a simple graphical test. *BMJ.* 1997;315:629-634.



32. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1991;62:123-131.
33. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetics outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2013;84:S53-S69.
34. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Seaquist ER, et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A<sub>1c</sub> levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2523-2532.
35. Esteves Lima RP, Miranda Cota LO, Costa FO. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol.* 2013;84:1257-1265.
36. Friedlander AH, Chaudhuri G, Altman L. A past medical history of gestational diabetes: its medical significance and its dental implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:157-163.
37. Garcia, RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol 2000.* 2001;25:21-36.
38. Gomes-Filho IS, Coelho JMF, Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragão Farias NS, et al. Chronic periodontitis and c-reactive protein levels. *J Periodontol.* 2011;82:969-978.
39. Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJ, Dos Santos CA, Soledade KR, Magalhães MA, et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J Clin Periodontol.* 2007;34:957-963.
40. Gotsman I, Lotan C, Soskolne WA, Rassevsky S, Pugatsch T, Lapidus L, et al. Periodontal destruction is associated with coronary artery disease and periodontal infection with acute coronary syndrome. *J Periodontol.* 2007;78:849-858.
41. Graves DT, Liu R, Oates TW. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis – impact on periodontal pathosis. *Periodontol 2000.* 2007;45:128-137.

42. 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;3:143-154.
43. Hayes C. Long-term prognostic factors in the diagnosis of gestational diabetes. *Br J Nurs.* 2009;18:523-526.
44. Heimonen A, Janket SJ, Kaaja R, Ackerson LK, Muthukrishnan P, Meurman JH. Oral inflammatory burden and preterm birth. *J Periodontol.* 2009;80:884-891.
45. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21:1539-58.
46. Hummel S, Much D, Rossbauer M, Ziegler AG, Beyerlein A. Postpartum outcomes in women with gestational diabetes and their offspring: POGO study design and first-year results. *Rev Diabet Stud.* 2013;10:49-57.
47. Ishikawa M, Yoshida K, Okamura H, Ochiai K, Takamura H, Fujiwara N, et al. Oral Porphyromonas gingivalis translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832:2035-2043.
48. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014;383:1068-1083.
49. Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, Schwahn C, Wallaschofski H, Schipf S, et al. Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol.* 2009;36:765-774.
50. Khader YS, Al Habashneh R, Al Malalheh M, Bataineh A. The effect of full-mouth tooth extraction on glycemic control among patients with type 2 diabetes requiring extraction of all remaining teeth: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2010;45:741-747.
51. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. A systematic review. *Diabetes Care.* 2002;25:1862-1868.
52. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2001;25:8-20.

53. Kiran M, Arpak N, Ünsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005;32:266-272.
54. Koromantzios PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycemic control. *J Clin Periodontol.* 2011;38:142-147.
55. Kuhl C. Etiology and Pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:19B-26B.
56. Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. Hyperglycemia, glycooxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontol 2000.* 2000;23:50-62.
57. Lapolla A, Dalfrá MG, Bonomo M, Parretti E, Mannino D, Mello G, et al. Gestational diabetes mellitus in Italy: a multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145:149-153.
58. Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, Permezel M. Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes. A retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care.* 2007;30:878-883.
59. Liew AKC, Punnanithinont N, Lee YC, Yang J. Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust Dent J.* 2013;58:350-357.
60. Loe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16:329-334.
61. Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res.* 2002;81:58-63.
62. Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MC, de Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulation interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol.* 2009;80:594-602.

63. Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc.* 2002;68:161-164.
64. Matula K, Ramamurthy R, Bose C, Goldstein R, Couper D, Peralta-Carcelen M, et al. Effect of antenatal treatment of maternal periodontitis on early childhood neurodevelopment. *Am J Perinatol.* 2012;29:815-21.
65. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006;77:1289-1303.
66. Millar LK, Cahinhinan LI, Dean TM, Beck J, Offenbacher S. Role of periodontal disease in gestational diabetes and preterm birth. *J Soc Gynecol Investig.* 2006;13:326A.
67. Mittas E, Erevnidou K, Koumantakis E, Papavasileiou S, Helidonis E. Gingival condition of women with gestational diabetes on a Greek island. *Spec Care Dentist.* 2006;26:214-219.
68. Moeintaghavi A, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J.* 2012;57:31-37.
69. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *In J Surg.* 2010;8:336-341.
70. Munenaga Y, Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F. Improvement of glycated hemoglobin in Japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontal inflammation using adjunct topical antibiotics: results from the Hiroshima study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100:53-60.
71. Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007;34:835-843.
72. Ndrepepa G, Siegmund B, Salvatore C, Fusaro M, King L, Kastrati A, et al. C-reactive protein and prognosis in women and men with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med.* 2013;14:264-269.

73. Newton KM, Chaudhari M, Barlow WE, Inge RE, Theis MK, Spangler LA, et al. A population-based study of periodontal care among those with and without diabetes. *J Periodontol.* 2011;82:1650-1656.
74. Novak KF, Taylor GW, Dawson DR, Ferguson JE, Novak J. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: exploring the link in NHANES III. *J Public Health Dent.* 2006;66:163-168.
75. O'Connell PAA, Taba Jr M, Nomizo A, Freitas MCF, Suaid FA, Uyemura SA, et al. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol.* 2008;79:774-783.
76. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implication and future directions. *Periodontol 2000.* 1997;14:216-248.
77. Pataro AL, Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, Dupim Souza AC, Nogueira Guimarães Abreu MH, et al. Influence of obesity and bariatric surgery on the periodontal condition. *J Periodontol.* 2012;83:257-266.
78. Poplawska-kita A, Siewko K, Szpak P, Król B, Telejko B, Klimiuk PA, et al. Association between type 1 diabetes and periodontal health. *Adv Med Sci.* 2014;59:126-131.
79. Preshaw PM. Periodontal disease and diabetes. *J Dent.* 2009;37:S575-S577.
80. Promsudthi A, Pimapansri S, Deerochanawong C, Kanchanasavita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis.* 2005;11:293-298.
81. Radnai M, Pál A, Novák T, Urbán E, Eller J, Gorzó I. Benefits of periodontal therapy when preterm birth threatens. *J Dent Res.* 2009;88:280-284.
82. Ramírez JH, Parra B, Gutierrez S, Arce RM, Jaramillo A, Ariza Y, et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Aust Dent J.* 2014;59:29-36.
83. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet.* 2009;373:1789-1797.
84. Ruiz DR, Romito GA, Dib SA. Periodontal disease in gestational and type I diabetes mellitus pregnant women. *Oral Dis.* 2011;17:515-521.

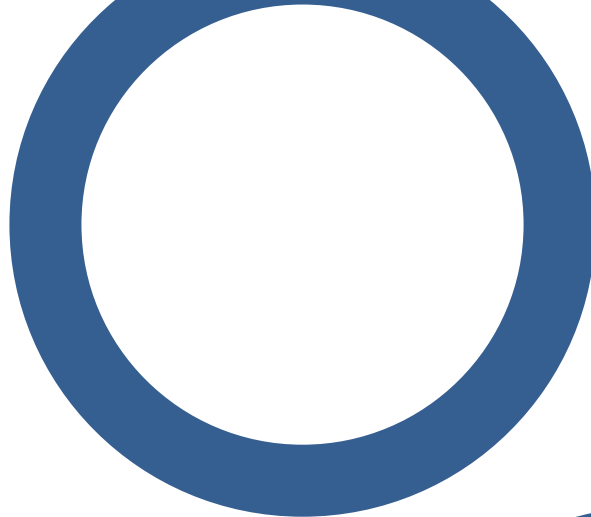
85. Sandi RM, Pol KG, Basavaraj P, Khuller N, Singh S. Association of Serum Cholesterol, Triglyceride, High and Low Density Lipoprotein (HDL and LDL) Levels in Chronic Periodontitis Subjects with Risk for Cardiovascular Disease (CVD): A Cross Sectional Study. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:214-6.
86. Scannapieco FA. Pneumonia in nonambulatory patients. The role of oral bacteria and oral hygiene. *J Am Dent Assoc.* 2006;137:21S-25S.
87. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol.* 2013;84:958-973.
88. Si Y, Fan H, Song Y, Zhou X, Zhang J, Wang Z. Association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population. *J Periodontol.* 2012;83:1288-1296.
89. Silvestre FJ, Miralles L, Llambes F, Bautista D, Solá-izquierdo E, Hernández-mijares A. Type 1 diabetes mellitus and periodontal disease: relationship to different clinical variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14:175-179.
90. Siqueira FM, Cota LO, Costa JE, Haddad JP, Lana AM, Costa FO. Intrauterine growth restriction, low birth weight, and preterm birth: adverse pregnancy outcomes and their association with maternal periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78:2266-2276.
91. Siqueira FM, Cota LO, Costa JE, Haddad JP, Lana AM, Costa FO. Maternal periodontitis as a potential risk variable for preeclampsia: a case-control study. *J Periodontol.* 2008;79:207-215.
92. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2001;28:306-310.
93. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med.* 2011;50:1569-1574.

94. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis.* 2008;14:191-203.
95. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol.* 1998;69:76-83.
96. Taylor GW. The effects of periodontal treatment on diabetes. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:41S-48S.
97. Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33:421-427.
98. Thompson S, Ekelund U, Jebb S, Lindroos AK, Mander A, Sharp S, et al. A proposed method of bias adjustment for meta-analyses of published observational studies. *Int J Epidemiol.* 2011;40:765-777.
99. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. *J Periodontol.* 2000;71:743-751.
100. Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol.* 2009;36:15-19.
101. Vergnes JN, Arrivé E, Gourdy P, Hanaire H, Rigalleau V, Gin H, et al. Periodontal treatment to improve glycaemic control in diabetic patients: study protocol of the randomized, controlled DIAPERIO trial. *Trials.* 2009;10:1-7.
102. Wang X, Bao W, Liu J, Ouyang YY, Wang D, Rong S, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2013;36:166-175.
103. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2009. Available et: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Accessed January 27, 2013.
104. Westfelt E, Rylander H, Blohme G, Joanasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetes. *J Clin Periodontol.* 1996;23:92-100.

105. Wilson MH, Fitzpatrick JJ, Mcardie NS, Stassen LFA. Diabetes mellitus and its relevance to the practice of dentistry. *J Ir Dent Assoc* 2010;56:128-133.
106. Wolf M, Sauk J, Shah A, Smirnakis KV, Jimenez-Kimble R, Ecker JL, et al. Inflammation and glucose intolerance. A prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27:21-27.
107. World Health Organization. The problem of overweight and obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. In: WHO technical report series number 894. Geneva; 2000. p. 5-15.
108. Xie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Pridjian G, Maney P, Delarosa RL, et al. Prepregnancy obesity and periodontitis among pregnant females with and without gestational diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2014;85:890-898.
109. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Pridjian G. Periodontal disease and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:1086-1089.
110. 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*. 2009a;80:1742-1749.
111. Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Vastardis S, Delarosa RL, Pridjian G, Buekens P. Periodontal Disease and Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. 2009b;169:S20.
112. Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Xie Y, Delarosa RL, Maney P, Pridjian G, et al. Periodontal disease as a 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.
113. Xiong X, Sauders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynecol Obstet*. 2001;75:221-228.
114. Yoon AJ, Cheng B, Philipone E, Turner R, Lamster IB. Inflammatory biomarkers in saliva: assessing the strength of association of diabetes mellitus and periodontal status with the oral inflammatory burden. *J Clin Periodontol*. 2012;39:434-440.



# APÊNDICES



## Artigo 1

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa realizada pelo aluno de pós-graduação nível mestrado Rafael Paschoal Esteves Lima, cirurgião-dentista, CRO-MG 29763, telefone 9807-4111, sob a coordenação do Professor Fernando de Oliveira Costa, telefone 3409-2412, da Faculdade de Odontologia da UFMG.

O objetivo deste estudo será avaliar a associação entre os problemas gengivais e a diabetes gestacional. Queremos examinar a gengiva ao redor dos seus dentes e, conseqüentemente, se há necessidade de tratamento. Inicialmente você deverá responder um questionário e depois será submetida ao exame da sua boca para verificar se há algum sinal inflamatório na gengiva por meio de exame visual e sondagem. Este exame não dói e não apresenta risco para a sua saúde nem para a do bebê. Todo material utilizado no exame é esterilizado ou descartável. Iremos também avaliar a sua ficha médica para saber se você tem diabetes gestacional ou não.

A sua participação nesta pesquisa não acarretará nenhum custo para você e não será oferecida qualquer recompensa ou compensação financeira. Você tem o direito de fazer qualquer pergunta ao pesquisador responsável pelo exame, visando o esclarecimento de todas as suas dúvidas em relação à pesquisa. A sua identidade será preservada, não sendo associada com qualquer resultado que venha a ser publicado. Você poderá desistir de participar dos exames a qualquer momento, sem prejuízo para o seu atendimento. Se encontrada alteração nas suas gengivas você será encaminhada para tratamento gratuito nas Clínicas de Peridontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Eu, \_\_\_\_\_, carteira de identidade número \_\_\_\_\_, concordo em participar da pesquisa “Associação entre doença periodontal e diabetes mellitus gestacional”, após ter lido, e sido esclarecida de todas as minhas dúvidas em relação aos objetivos e benefícios decorrentes da minha participação, e declaro que recebi uma cópia deste consentimento.

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura da paciente

\_\_\_\_\_  
Rafael Paschoal Esteves Lima

COEP-UFMG: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Pampulha - 3409-4592

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

NEP-Odete Valadares: Av do Contorno, 9494 – Prado – 3298-6045

Prontuário número: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

Renda Familiar (em SM): \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

1) Primeira gravidez? S ( ) N ( ) Número de filhos? \_\_\_\_\_

2) Você é fumante? S ( ) N ( )

Quantos cigarros/dia? \_\_\_\_\_ Há quantos anos fuma? \_\_\_\_\_

3) Você já foi fumante? S ( ) N ( ) Parou há quanto tempo? \_\_\_\_\_

4) Consome bebida alcoólica? S ( ) N ( ) Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Quantidade/Freqüência \_\_\_\_\_

5) Apresenta algum problema de saúde? S ( ) N ( )

Qual? \_\_\_\_\_

6) Fez uso de antibiótico nos últimos 3 meses? S ( ) N ( )

Motivo: \_\_\_\_\_

7) Quando foi a última consulta odontológica? \_\_\_\_\_

Motivo da consulta: \_\_\_\_\_

8) Escovação dental (vezes/dia): nenhuma ( ) 1 ( ) 2 ( ) +3 ( )

9) Usa fio dental? S ( ) N ( )

Freqüência: Diariamente ( ) Semanalmente ( )

10) Você tem algum parente de 1º Grau com diabetes? S ( ) N ( )

11) Você teve alguma intercorrência em gestação anterior? S ( ) N ( )

Qual? \_\_\_\_\_

Análise do prontuário:

- Diabetes gestacional ( ) portadora ( ) não-portadora

- Idade gestacional: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_

- Peso materno: \_\_\_\_\_ Glicemia: \_\_\_\_\_





UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0096.0.287.203-09

**Interessado(a): Prof. Fernando de Oliveira Costa**  
**Depto. Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas**  
**Faculdade de Odontologia - UFMG**

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 21 de janeiro de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Associação entre doença periodontal e Diabetes Mellitus Gestacional"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Prof. Maria Teresa Marques Amaral**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**

**PARECER Nº 0151/2009**

Registro CEP/FHEMIG: 0151/2009 (este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).

Data: 09/12/2009

CAAE - 0096.0.287.203 - 09

**Maternidade Odete Valadares – MOV/FHEMIG**

Pesquisador Responsável: Rafael Paschoal Esteves

**DECISÃO:**

O Comitê de Ética em Pesquisa, (CEP/FHEMIG), após cumprimento das solicitações da diligência, aprovou em 09 de Dezembro de 2009 o projeto de pesquisa intitulado: "ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E DIABETES MELLITUS GESTACIONAL".

Segundo o item VII.13.4 da Resolução 196/96, os pesquisadores ficam **OBRIGADOS** a enviar relatórios anualmente.

Assim o relatório parcial deverá ser entregue em 09/12/2010 e/ou o relatório final ao término da pesquisa. O relatório poderá seguir o modelo de acompanhamento disponível na Intranet/FHEMIG.

  
Vanderlei Assis Albuquerque  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

## Artigo 2

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa realizada pelo aluno de pós-graduação nível doutorado Rafael Paschoal Esteves Lima, cirurgião-dentista, CRO-MG 29763, telefone 9807-4111, sob a coordenação do Professor Fernando de Oliveira Costa, telefone 3409-2412, da Faculdade de Odontologia da UFMG.

O objetivo deste estudo será avaliar a associação entre os problemas gengivais e o diabetes. Queremos examinar a gengiva ao redor dos seus dentes e, conseqüentemente, se há necessidade de tratamento. Inicialmente você deverá responder um questionário e depois será submetida ao exame da sua boca para verificar se há algum sinal inflamatório na gengiva por meio de exame visual e sondagem. Durante este exame você pode sentir um leve desconforto. O exame não apresenta risco para a sua saúde. Todo material utilizado no exame é esterilizado ou descartável. Iremos também avaliar a sua ficha médica para saber se você tem diabetes ou não e iremos solicitar exame de sangue para avaliar a quantidade de glicose no sangue. Este exame pode causar um desconforto leve e o local de coleta do sangue pode ficar de roxo (hematoma) por poucos dias. Este exame também não apresenta risco para sua saúde.

A sua participação nesta pesquisa não acarretará nenhum custo para você e não será oferecida qualquer recompensa ou compensação financeira. Você tem o direito de fazer qualquer pergunta ao pesquisador responsável pelo exame, visando o esclarecimento de todas as suas dúvidas em relação à pesquisa. A sua identidade será preservada, não sendo associada com qualquer resultado que venha a ser publicado. Você poderá desistir de participar dos exames a qualquer momento, sem prejuízo para o seu atendimento. Se encontrada alteração nas suas gengivas você será encaminhada para tratamento gratuito nas Clínicas de Peridontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Eu, \_\_\_\_\_, carteira de identidade número \_\_\_\_\_, concordo em participar da pesquisa “Associação entre periodontite e diabetes tipo 2 em mulheres com DMG prévio”, após ter lido, e sido esclarecida de todas as minhas dúvidas em relação aos objetivos e benefícios decorrentes da minha participação, e declaro que recebi uma cópia deste consentimento.

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura da paciente

\_\_\_\_\_  
Rafael Paschoal Esteves Lima

COEP-UFMG: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Pampulha - 3409-4592

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

FICHA NÚMERO \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_

IDADE: \_\_\_\_\_ DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_ COR: \_\_\_\_\_

ESTADO CIVIL: \_\_\_\_\_ RENDA: \_\_\_\_\_

ESCOLARIDADE: \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

TELEFONE: \_\_\_\_\_

1) Data do parto incluído na pesquisa: \_\_\_\_\_

2) Registro de intercorrência na gestação citada: \_\_\_\_\_

3) Outras gestações posteriores? SIM ( ) NÃO ( ) Quantas? \_\_\_\_\_

4) Intercorrências em gestações posteriores: \_\_\_\_\_

5) Número de filhos: \_\_\_\_\_ Número de gestações: \_\_\_\_\_

6) Fumante? SIM ( ) NÃO ( ) Número de cigarros/dia \_\_\_\_\_

Tempo do hábito: \_\_\_\_\_

7) Ex-fumante? SIM ( ) NÃO ( ) Números de cigarros/dia \_\_\_\_\_

Tempo de interrupção do hábito: \_\_\_\_\_ Tempo que fumou: \_\_\_\_\_

8) Apresenta Diabetes? SIM ( ) NÃO ( ) Tipo: \_\_\_\_\_

9) Sintomas do Diabetes:

Poliúria: SIM ( ) NÃO ( )

Polidipsia: SIM ( ) NÃO ( )

Polifagia: SIM ( ) NÃO ( )

Perda de peso: SIM ( ) NÃO ( )

Alteração visual: SIM ( ) NÃO ( )

10) Histórico de tratamento periodontal: \_\_\_\_\_

Quando: \_\_\_\_\_

11) Última consulta odontológica: \_\_\_\_\_

12) Frequência de escovação dental: \_\_\_\_\_

13) Uso de fio dental: SIM ( ) NÃO ( ) Frequência: \_\_\_\_\_

14) Doenças sistêmicas: \_\_\_\_\_

15) Parentes de 1º com diabetes? SIM ( ) NÃO ( )

16) Uso de antibiótico nos últimos 3 meses: SIM ( ) NÃO ( )







UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 28708814.6.0000.5149

Interessado(a): Prof. Fernando de Oliveira Costa  
Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia  
Odontológicas  
Faculdade de Odontologia- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 24 de abril de 2014, o projeto de pesquisa intitulado "**Associação entre periodontite e diabetes mellitus tipo II em mulheres com diabetes gestacional prévio**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
Prof. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG