

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PERIODONTIA**

**AVALIAÇÃO DA HALITOSE EM INDIVÍDUOS DIABÉTICOS TIPO 2 COM
PERIODONTITE CRÔNICA**

Camila Barreto dos S. Tolomei

Orientadora: Prof^a Dr^a Roberta Santos Tunes

SALVADOR – BA

2012

CAMILA BARRETO DOS SANTOS TOLOMEI

**AVALIAÇÃO DA HALITOSE EM INDIVÍDUOS DIABÉTICOS TIPO 2 COM
PERIODONTITE CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de pós-graduação em Odontologia - área de concentração em Periodontia - da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Periodontia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Roberta S. Tunes

**Co-Orientador: Prof^o Dr^o Urbino Rocha
Tunes**

SALVADOR – BA

2012

AVALIAÇÃO DA HALITOSE EM INDIVÍDUOS DIABÉTICOS TIPO 2 COM
PERIODONTITE CRÔNICA

CAMILA BARRETO DOS SANTOS TOLOMEI

Comissão Examinadora:

Membros titulares

Dr^a Roberta Santos Tunes

Doutora em Clínica Odontológica, área de concentração periodontia pela
Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP

Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública -EBMSP

Dr. Urbino Rocha Tunes

Doutor em Imunologia pela Universidade Federal da Bahia-UFBA

Coordenador do curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde
Pública - EBMSP.

Professor titular do curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública (EBMSP).

Ms. Viviane Coelho Dourado

Mestre em Odontologia pela Universidade Federal da Bahia –UFBA

Professora Assistente da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia- UESB

Dr^a Márcia Tosta Xavier

Doutora em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ

Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública- EBMSP

Membro suplente:

Dr^a Maria Cecília FôNSECA Azoubel

Doutora em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará –UFC

Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública- EBMSP

INSTITUIÇÃO ENVOLVIDA

Instituição de Ensino:



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA
E SAÚDE PÚBLICA**

Dedico este trabalho:

A Deus pelo dom da vida e fé nesta caminhada

Aos meus pais pelo exemplo de pessoas

Ao meu esposo Vinicius e ao meu filho

por acreditarem em meu sonho.

Agradecimentos

À Deus pelo dom da vida e por nos momentos mais difíceis me carregar em seu colo.

Aos meus pais e minha irmã pelo apoio incondicional e incentivo.

A minha família, por cuidarem do meu bem precioso nos momentos de minha ausência.

Ao professor Dr. Urbino Tunes, pessoa ímpar, que me acolheu com apoio e confiança.

À professora Dr^a Roberta Tunes, minha orientadora, obrigada por ter acreditado no meu potencial e me transmitir ao longo dessa etapa, não apenas conhecimento científico, mas amizade, carinho e confiança.

À professora Dr^a Márcia Tosta Xavier pela parceria, sempre solícita e disponível.

Aos professores do mestrado da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública pelos conhecimentos transmitidos, em especial os professores de Periodontia: Prof.Dr. Urbino Tunes, Prof^a. Dr^a. Mônica Dourado, Prof^a. Dr^a. M^a Cecília Azoubel, Prof^a. Dr^a. Roberta Tunes, Prof. Dr. Nelson Gnoatto, Prof. Dr. Sandro Bittencourt e Prof^a. Dr^a. Érica Del Peloso Ribeiro.

Aos alunos da iniciação científica, em especial Júlia Dias pela amizade e dedicação.

Às colegas Carolina Ruas, Camila Farias e Rosane Borges pela parceria.

Aos funcionários Vera, Verônica, Ivonildes, Célia, Elionai, Roberto, Vanessa, Ana, Cinara, D.Eli, Val e Thiago pela convivência agradável, paciência e boa vontade.

À técnica de laboratório Márcia Virgínia por auxiliar nas atividades laboratoriais.

Aos pacientes pela confiança e colaboração para realização deste trabalho

Às amigas do mestrado Iris, Saryta, Cristal, Kariza e Dani pelo o apoio mútuo em todos os momentos.

Às amigas Aninha e Renatinha, não tenho palavras para expressar a importância de vocês nesta etapa da minha vida, uma amizade que está apenas começando.

Aos meus amigos Cláudia, Carlos e Ana Cláudia que acompanharam toda essa luta e acreditaram em meu sonho.

À minha amiga Tati que mesmo longe sempre presente segurando minha mão nos momentos difíceis.

Ao meu esposo amado Vinicius pela paciência e compreensão, muito obrigada por tornar real o sonho da minha vida.

Ao meu filho Filipo pela compreensão inconsciente nos momentos em que me ausentei de sua vida.

**“ Valeu a pena? Tudo vale a pena
Se a alma não é pequena.
Quem quer passar além do Bojador
Tem que passar além da dor.
Deus ao mar o perigo e o abismo deu,
Mas nele é que espelhou o céu.”**

Fernando Pessoa

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(CH₃)₂S: Dimetil Sulfeto
ADA: Academia Americana de Diabetes
AGES: Produtos de glicosilação avançadas irreversíveis
BANA: n-benzoyl-DL-arginine-2naphthylamide
CEP: Comitê de Ética
CH₃SH: Metil mercaptana
CO₂: Gás carbônico
CSV: Compostos sulfurados voláteis
DM: Diabetes mellitus
DNA: Ácido desoxirribonucléico
H₂S: Sulfeto de hidrogênio
HbA1C: Hemoglobina glicada
HCL: Ácido clorídrico
IL-1 β : Interleucina 1-beta
IL-6: Interleucina 6
IMC: Índice de massa corpórea
IP: Índice de placa
JCE: Junção cimento esmalte
LPS: Lipopolissacarídeos
Med: mediana
mg/dL: miligramas por decilitro
ml/min: mililitros por minuto
mm: milímetros
ng/mL: nanogramas por mililitros
NIC: Nível de Inserção clínica
PPB: parte por bilhão
PCR: Reação de cadeia polimerase
PGE₂: Prostaglandina E₂
PS: Profundidade de sondagem
q₁: quartio 1
q₃: quartio 3
RAGES: Receptores dos produtos de glicosilação avançadas irreversíveis
SS: Sangramento à sondagem
TNF- α : Fator de necrose tumoral α
TTG: Teste de tolerância à glicose

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL.....	11
MANUSCRITO I.....	13
RESUMO	14
2. INTRODUÇÃO.....	15
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	17
3.1 Halitose e alterações orais	17
3.2 Doença periodontal e Diabetes mellitus.....	23
3.3 Halitose e Diabetes mellitus.....	28
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
ABSTRACT.....	33
REFERÊNCIAS	34
MANUSCRITO II.....	39
RESUMO.....	40
5. INTRODUÇÃO.....	41
6. MATERIAL E MÉTODOS.....	43
6.1 Seleção da Amostra.....	43
6.2 Procedimentos Clínicos.....	44
6.3 Avaliação Periodontal.....	45
6.4 Análise da Saburra no dorso lingual.....	45
6.5 Halitometria.....	46
6.6 Sialometria.....	46
7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	48
8. RESULTADOS.....	48
9. DISCUSSÃO.....	58
10. CONCLUSÕES.....	
ABSTRACT.....	
REFERÊNCIAS	
APÊNDICE 1.....	
APÊNDICE 2.....	
ANEXO.....	

INTRODUÇÃO GERAL

A halitose, sintoma comumente encontrado em uma ampla faixa da população, caracteriza-se pela emissão de odores desagradáveis da cavidade oral ou nasal, podendo dificultar o convívio e comunicação social^{1R}. Tanto as condições orais quanto as não orais podem estar associadas à sua etiologia, dentre elas a presença da saburra lingual, cáries, lesões na mucosa oral, doença periodontal, próteses, tabagismo, infecções no trato respiratório, gastrointestinal, distúrbios metabólicos e doenças crônicas sistêmicas como as renais e hepáticas^{2R,3R,4R,5R}.

Primariamente a halitose de origem oral está associada à presença da saburra lingual. Esta possui em sua composição bactérias produtoras de compostos sulfurados voláteis (CSV), que são substâncias químicas derivadas do enxofre e responsáveis pelo odor desagradável expirado pela cavidade oral^{3R,6R}. Os gases voláteis exalados são produtos do metabolismo proteolítico realizado por microrganismos a partir de substratos presentes na cavidade oral^{6R}. A relação da doença periodontal com a halitose é explicada pela presença de bactérias gram-negativas e proteolíticas, produtoras de CSV, na bolsa periodontal^{8R}. Ao mesmo tempo estes odoríferos possuem uma toxicidade direta sobre os tecidos epiteliais aumentando sua permeabilidade e favorecendo a entrada de endotoxinas e lipopolissacarídeos. Dessa forma, ocorre um aumento da destruição tecidual e conseqüentemente na severidade da doença periodontal^{9R}.

A halitose de origem extraoral se refere ao ar que escapa através dos pulmões, a partir de produtos metabolizados na corrente sanguínea, sendo expirado pela cavidade oral e nasal. Pode decorrer ainda da presença de corpos estranhos nas vias aéreas superiores, infecções respiratórias e doença metabólicas. O diabetes mellitus (DM) tem sido assinalado na literatura como uma condição extraoral capaz de influenciar na halitose^{4R}. O DM se trata de uma desordem clínica e genética, composta por um grupo heterogêneo de doenças que influencia no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. A sua principal característica é o aumento anormal dos níveis de glicose no sangue. Estas alterações glicêmicas ocorrem por uma deficiência da secreção de insulina pelas células do pâncreas e/ou uma resistência periférica à insulina nos tecidos, como o fígado e o músculo esquelético^{11R}.

Além do hálito cetônico, condição apresentada pelo paciente diabético descompensado, os indivíduos portadores de diabetes mellitus apresentam outras manifestações orais que podem corroborar para a halitose genuína, causada pela presença dos CSV^{4R,46R,54R}. Dentre estas alterações, destacam-se a redução no fluxo e alta viscosidade salivar. Essa condição provoca uma diminuição na capacidade de limpeza e na atividade antimicrobiana de fatores salivares. A presença ainda da língua fissurada pode funcionar como nicho para proliferação bacteriana e, portanto, maior risco de cáries e doenças periodontais^{10P,46R}.

Desta forma, estes trabalhos objetivam primeiramente, por meio de uma revisão de literatura, esclarecer a influência da doença periodontal e diabetes mellitus na halitose, e posteriormente, a partir da realização da pesquisa científica, avaliar a ocorrência de halitose e a presença de alterações nos parâmetros salivares em indivíduos portadores ou não de diabetes mellitus tipo 2, com ou sem periodontite crônica.

^{R e P:} citações das referências do manuscrito 1 estão precedidas pela letra R e as citações das referências do manuscrito 2 serão precedidas pela letra P.

MANUSCRITO I

**INFLUÊNCIA DA PERIODONTITE CRÔNICA E DO DIABETES MELLITUS NA
HALITOSE**

RESUMO

A halitose é uma condição não rara nos indivíduos que frequentemente causa constrangimento e pode dificultar a comunicação interpessoal. Apesar das causas mais frequentes serem oriundas da cavidade oral, incluindo a presença de saburra lingual, biofilme subgingival e uso de próteses, condições extra-orais tais como, alterações no trato respiratório, renais, metabólicas e hábitos como tabagismo, também são citados na literatura como possíveis causas da halitose. Sabe-se da relação bidirecional entre doença periodontal e halitose e entre doença periodontal e o diabetes, porém pouco é conhecido a respeito da relação entre o diabetes e a halitose. Pacientes diabéticos frequentemente apresentam redução no fluxo e alta viscosidade salivar provocando uma redução na capacidade de limpeza e na atividade antimicrobiana de fatores salivares. Estas condições facilitam a retenção de restos celulares e proliferação de microrganismos especialmente sobre a superfície da língua favorecendo a produção de compostos sulfurados voláteis (CSV) e o desenvolvimento da halitose. Dessa forma, esta revisão de literatura tem por objetivo analisar a influência da doença periodontal e do diabetes mellitus na halitose, elucidando como estas condições poderiam servir como fatores modificadores sinérgicos no agravamento da halitose, à luz da evidência científica atual.

Palavras chave: halitose, diabetes *mellitus*, periodontite crônica

Keywords: halitosis, diabetes *mellitus*, chronic periodontitis

1. INTRODUÇÃO

A halitose é uma condição comum que frequentemente causa constrangimento, dificulta a comunicação interpessoal e pode ser um sinal de alerta para doenças da cavidade oral e sistêmicas¹. Halitose ou mau hálito é o termo utilizado para se referir ao odor característico proveniente da cavidade oral ou nasal. A palavra se origina do latim *halitus* que significa respiração, exalação e do grego *osis* que é uma condição, ação ou processo patológico². Na maioria das vezes tem sua origem na cavidade oral devido à presença da saburra lingual, biofilme subgengival e ao uso de próteses fixas ou removíveis³. Por outro lado, condições extraorais como alterações no trato gastrointestinal, desordens metabólicas, problemas respiratórios e renais, além de hábitos como o tabagismo, são citados na literatura como possíveis causas de halitose^{2,4,5}

Em relação às causas orais, Tonzetich *et al.*⁶ relataram que os principais responsáveis pela halitose são os Compostos Sulfurados Voláteis (CSV), incluindo sulfeto de hidrogênio (H_2S), metil mercaptana (CH_3SH) e dimetil sulfeto ($(CH_3)_2S$). Estes compostos são resultados da degradação proteolítica de restos alimentares contidos na saliva, sangue e células epiteliais descamadas, realizada por bactérias Gram-negativas anaeróbias⁷.

Sabe-se da relação bidirecional entre doença periodontal e halitose. Segundo Yaegaki e Sanada⁸, há uma maior produção de CSV, especialmente metil mercaptana, no dorso da língua de pacientes com doença periodontal. Os autores indicam ainda que além da saburra lingual, as bolsas periodontais podem representar importantes fontes produtoras deste composto nos pacientes portadores de periodontite. Além disso, ao mesmo tempo em que a concentração do CH_3SH aumenta com a extensão da doença periodontal, esta pode ser agravada pela presença aumentada deste CSV. Isto se deve ao fato de que estes compostos são capazes de alterar a permeabilidade dos tecidos gengivais, induzir respostas inflamatórias e modificar a modulação dos fibroblastos. Desta forma, a presença de CSV provenientes das bolsas periodontais não está somente relacionada com a halitose, mas também pode contribuir para a evolução das doenças periodontais⁹.

Assim como há uma associação entre doença periodontal e halitose, existe também uma correlação entre a doença periodontal e alterações metabólicas sistêmicas como o diabetes mellitus, sendo ambas as doenças crônicas de alta prevalência^{10, 11}. O diabetes mellitus é uma desordem clínica e genética, composta por um grupo heterogêneo de doenças que influencia no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. A sua principal característica é o aumento anormal dos níveis de glicose no sangue. Estas alterações glicêmicas ocorrem por uma deficiência da secreção da insulina pelas células do pâncreas e/ou uma resistência periférica à insulina nos tecidos, como o fígado e o músculo esquelético¹⁰. O mecanismo pelo qual o diabetes pode agravar a doença periodontal se dá através da ativação da resposta imune inata nos tecidos periodontais com a formação dos produtos de glicosilação avançada irreversíveis (AGES). Estes produtos, quando ligados aos receptores específicos (RAGES) presentes em células como monócitos e macrófagos, ativam o sistema imune provocando o aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias¹⁰. Por outro lado, o estado inflamatório induzido pela periodontite pode contribuir para a inflamação sistêmica de baixo grau que ocorre no diabetes. Esta inflamação é caracterizada pela ativação crônica da imunidade inata do paciente, podendo agravar a resistência à insulina e, assim, prejudicar o controle glicêmico¹¹.

Tem-se sugerido o diabetes mellitus como uma condição extraoral capaz de influenciar a halitose^{4,12}. Dentre as alterações orais que os pacientes diabéticos podem apresentar, está o hálito cetônico. Este por sua vez é apontado como uma das condições associadas à halitose na população. Além disso, esses pacientes frequentemente apresentam redução no fluxo e alta viscosidade salivar provocando uma redução na capacidade de limpeza e na ação antimicrobiana de fatores salivares. Estas condições facilitam a retenção de restos celulares e proliferação de microrganismos especialmente sobre a superfície da língua favorecendo a produção de CSV e desenvolvimento da halitose⁴.

Dessa forma, esta revisão de literatura tem por objetivo analisar a influência da doença periodontal e do diabetes mellitus na halitose, elucidando como estas condições poderiam servir como fatores modificadores sinérgicos no agravamento da halitose, à luz da evidência científica atual.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Halitose e Alterações Orais

A halitose de origem oral pode ser causada por diversos fatores tais como: a formação de CSV por bactérias anaeróbias presentes na saburra lingual e nas bolsas periodontais, lesões de cáries, ulcerações na mucosa, pericoronarites, impactação alimentar e fatores que causam redução do fluxo salivar^{1, 13, 14, 15, 16}.

Dentre os aspectos citados, os CSV são compostos resultantes da degradação bacteriana de proteínas que contêm aminoácidos sulfurados como cisteína e metionina, oriundas da esfoliação de células epiteliais, saliva e sangue¹⁷. Os principais representantes dos CSV associados à halitose são o sulfeto de hidrogênio (H₂S), dimetil sulfeto ((CH₃)₂S) e metil mercaptana (CH₃SH), sendo este o mais associado à doença periodontal^{6, 18}.

Microrganismos específicos tem sido descritos e identificados na literatura como responsáveis pelo metabolismo de proteínas e consequente produção dos CSV^{7, 19}. Em geral são anaeróbios estritos, proteolíticos e Gram-negativos e em sua maioria espécies bacterianas periodontopatogênicas, incluindo *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endontalis*, *Prevotella intermedium*, *Bacteroides loescheii*, Enterobacteriaceae, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, sendo em sua maioria espécies bacterianas periodontopatogênicas⁷. Além disso, verifica-se que a sucessão bacteriana anaeróbia gram-negativa que ocorre com o amadurecimento do biofilme periodontopatogênico, resulta em uma redução no gradiente de oxigênio, propiciando condições para a produção de compostos voláteis odoríferos²⁰. Assim, observa-se como a doença periodontal pode influenciar a halitose^{8, 13, 21}.

Diante do fato do acúmulo do biofilme, restos alimentares, bem como a estagnação da saliva ocorrerem mais comumente em áreas retentivas, estas funcionam como micro-ambientes adequados à proliferação bacteriana, tendo como exemplo o dorso posterior da língua, espaços interdentais e áreas subgingivais²⁰. O dorso da língua tem sido considerado uma fonte primária de halitose já que sua anatomia irregular e superfície fissurada proporcionam um excelente nicho para o crescimento de microrganismos

anaeróbios¹⁵. Targerman e Winkel, em 2007¹⁴, demonstraram em seu estudo que a presença e a qualidade da saburra lingual são mais importantes que a quantidade desta. Ao mesmo tempo, estudos tem sugerido que a periodontite crônica aumenta com a gravidade da halitose^{8, 10, 21}.

Em 2006, Rosenberg¹ propôs um questionamento sobre a verdadeira relação entre doença periodontal e halitose. A tendência ao sangramento periodontal pode fornecer substratos essenciais para a produção de odor. Os tecidos periodontais inflamados liberam mais metionina, que é convertida em metilmercaptana em uma taxa maior que em indivíduos com tecidos gengivais saudáveis. O aumento do fluxo do fluido gengival na periodontite pode ser uma contínua fonte de metionina. Além disso há um aumento da putrefação salivar devido a uma maior concentração de restos epiteliais¹⁸. Como uma via de mão dupla por sua vez, alguns estudos sugerem que a produção de CSV por microrganismos gram-negativos podem contribuir para a progressão da doença periodontal através do aumento da permeabilidade dos tecidos da mucosa oral levando à invasão bacteriana²². Quando o epitélio subgengival não queratinizado é exposto ao H₂S e ao CH₃SH, sua permeabilidade aumenta, facilita a penetração e/ou ação dos antígenos bacterianos como lipopolissacarídeos (LPS) no tecido conjuntivo, induzindo a inflamação gengival^{17,23}. Estudos relataram uma ação sinérgica do CH₃SH, LPS e Interleucina 1β (IL-1β), presentes nos tecidos periodontais doentes, resultando em aumento da secreção de prostaglandina E₂ (PGE₂) e colagenase, importantes mediadores da inflamação e destruição tecidual²⁴.

Além disso, a ação tóxica direta do CH₃SH nos tecidos epiteliais, coincidente com a presença de restos epiteliais, sugere que esta pode facilitar a invasão bacteriana ao tecido conjuntivo^{20, 25}. Desta maneira, os CSV podem ser um fator contribuinte para as reações imunoenzimáticas que levam à degradação dos tecidos. Assim, tem sido demonstrado que o CH₃SH pode reduzir significativamente a síntese de colágeno, alterando o seu metabolismo em culturas de fibroblastos, bem como afetando negativamente a integridade celular da mucosa oral intacta²⁵.

O H₂S também tem sido apontado na literatura como agente tóxico capaz de induzir apoptose celular^{26, 27, 28}. Em estudo *in vitro*, Murata *et al*²⁶ cultivaram células humanas

oriundas de carcinomas gengivais em meios de cultura específicos contendo soro bovino 10% a 37°C numa atmosfera de 5% de CO₂ e posteriormente as incubaram em um sistema específico contendo H₂S. Em seguida, avaliaram a percentagem de células que sofreram apoptose e necrose celular. Seus resultados sugeriram que o crescimento de células epiteliais do tecido gengival pode ser inibido por apoptose e este processo iniciado pela presença do H₂S, bem como a necrose celular.

Em 2008, Yaegaki *et al*²⁷ realizaram estudo *in vitro* com o objetivo de determinar se o H₂S causa apoptose em fibroblatos gengivais humanos. As células necróticas foram detectadas através de um ensaio de lactato desidrogenase e a apoptose foi determinada utilizando um ensaio que detectou fragmentos de DNA. Uma enzima chave na sinalização da apoptose, denominada caspase 3 também foi medida e os efeitos do H₂S sobre as espécies reativas ao oxigênio foram avaliados. Danos causados ao DNA pelo H₂S foram examinados através de eletroforese em gel. Após 72 horas de incubação com 100ng/ml de H₂S, foi observado necrose em menos de 10% dos fibroblastos gengivais humanos enquanto que a apoptose aumentou significativamente ($p < 0,05$) e a atividade da enzima caspase 3 também foi aumentada ($p < 0,01$). Os resultados deste estudo indicaram que este composto sulfurado pode induzir apoptose e causar danos ao DNA destas células.

Zhang *et al* em 2010²⁸, objetivaram analisar a citotoxicidade do H₂S em células periodontais humanas incluindo células do ligamento periodontal e fibroblastos gengivais, bem como verificar a capacidade de indução da apoptose deste composto. Estas células foram cultivadas na presença de soro fisiológico ou na presença do H₂S. A apoptose foi quantificada a partir do fluxo citométrico e testes enzimáticos colorimétricos. Os resultados indicaram que o H₂S induziu significativamente a apoptose em fibroblastos gengivais e em células do ligamento periodontal. Os resultados também demonstraram que o tempo e a dose do referido composto influenciaram na apoptose celular, além da confirmação através de testes enzimáticos. Os autores concluíram que concentrações de H₂S podem induzir apoptose em células do ligamento periodontal e fibroblastos gengivais na periodontite, sugerindo que este composto pode desempenhar um papel importante no dano aos tecidos periodontais.

Morita e Wang²⁹ examinaram a correlação entre a severidade da doença periodontal e os níveis de CSV nas bolsas periodontais utilizando o monitor portátil acoplado a um sensor semelhante a uma sonda periodontal, desta maneira os níveis de CSV foram aferidos diretamente nas bolsas periodontais. Amostras de placa supragengival e subgengival também foram coletadas para realizar o teste BANA. No total de 70 pacientes foram selecionados e subdivididos em 3 grupos caracterizados de acordo com exames radiográficos (pacientes que apresentaram perda óssea < 2mm identificada no raio X foram classificados como sem periodontite, aqueles que possuíam perda óssea entre 2 e 4mm foram classificados como portadores de periodontite moderada e aqueles que apresentavam perda óssea > 4mm considerados como portadores de periodontite crônica severa). Os resultados para os níveis de CSV nas bolsas periodontais apresentaram diferenças estatisticamente significativa entre os três grupos, sendo que os níveis de CSV nas bolsas periodontais foram maiores no grupo com periodontite crônica severa. Ao mesmo tempo em que 98% dos sítios BANA-positivos exibiram níveis detectáveis de CSV nas bolsas periodontais, enquanto que somente 18% dos sítios BANA-negativos exibiram níveis detectáveis de CSV nas bolsas periodontais. Assim, foi verificado que os níveis destes compostos aumentaram significativamente em sítios com maior perda óssea, sugerindo que os níveis de sulfeto podem ser potenciais indicadores para detectar a severidade da doença periodontal.

Sopapornamorn *et al*²¹, em 2006, realizaram um estudo que avaliou a halitose em pacientes com e sem doença periodontal. Do total de 99 voluntários, 35 indivíduos apresentaram profundidade de sondagem (PS) > 4mm em no mínimo dois sítios e foram classificados como portadores de periodontite crônica, os demais foram classificados como não portadores de periodontite crônica. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação do hálito através de monitor portátil (BreathtronTM, New Cosmos Electric Company, Osaka Japão), teste organoléptico e cromatografia gasosa (GC8A, Shimadzu, Japão). Os resultados indicaram que a média dos níveis dos compostos sulfurados voláteis foram maiores no grupo com periodontite crônica, sendo que as concentrações de H₂S, CH₃SH e (CH₃)₂S também indicaram diferenças estatisticamente significativas em ambos os grupos.

Takeuchi *et al*³⁰ em 2010, realizaram um estudo propondo avaliar a associação entre halitose e doença periodontal numa população de 823 japoneses e determinar o efeito da terapia periodontal nos patógenos orais que causam a halitose. O diagnóstico da halitose foi realizado utilizando o cromatógrafo gasosa, teste organoléptico e questionário, foram avaliados também visualmente a presença da saburra lingual e realizado o exame dos parâmetros periodontais (PS, SS, IP e raio x). Os pacientes (n= 721) que apresentaram PS > 4mm ou mais foram considerados como portadores de periodontite, 102 pacientes apresentaram gengivite. Após classificação em relação à condição periodontal, os indivíduos foram tratados e avaliados por 1 mês e 3 meses. Os resultados indicaram uma correlação positiva entre a halitose e os parâmetros periodontais (44,7% portadores de halitose patogênica, 31,2% pseudo-halitose, 16,9% halitose fisiológica, 4,7% halitose extra-oral e 2,4% halitofobia). Após o tratamento periodontal, instrução de higiene oral observou-se redução significativa da halitose e em todos os parâmetros periodontais. Os autores concluíram que a halitose está associada com o status periodontal e o tratamento periodontal associado à higiene do dorso da língua é uma terapia efetiva para a halitose oral patogênica.

Por outro lado, Calil *et al*¹⁶ realizaram um estudo com objetivo de analisar os níveis de CSV em voluntários com diferentes níveis clínicos de saburra lingual, profundidade de bolsas periodontais e índice de sangramento gengival. Foram avaliados 31 pacientes do gênero masculino em relação ao hálito (monitor portátil) e presença da saburra lingual. Pacientes que apresentaram bolsas periodontais > 4mm foram considerados portadores de periodontite crônica, destes 18 preenchem este critério. Além disso, 68% dos participantes apresentaram mais de 50% de sítios sangrantes. Todos os voluntários apresentaram presença de saburra lingual. Os autores não encontraram associações positivas entre idade, número de sítios sangrantes e número de sítios com profundidade de sondagem > 4mm e os níveis de CSV, sugerindo que a halitose não é causada somente por doença periodontal, mas sim por um conjunto de fatores incluindo a doença periodontal e a saburra lingual.

A saliva também é considerada uma das causas da halitose uma vez que proteínas salivares totais, fonte de nutrientes para os microorganismos Gram-negativos, podem estar envolvidas na formação de CSV³¹. Além disso, segundo Koshimune *et al*³² a

redução no fluxo salivar sem estímulo pode favorecer um aumento na produção dos CSV, por diminuir os mecanismos normais de limpeza. Isto incorre em uma maior proliferação de microorganismos Gram-negativos responsáveis pela halitose, influenciando o acúmulo da saburra lingual e a saúde periodontal através da interação de múltiplos fatores de risco ³².

Em 2007, Schutzemberger *et al* ³³ realizaram um estudo com objetivo de verificar se a doença periodontal é capaz de induzir alterações na concentração da uréia, proteínas totais, pH, capacidade de tamponamento, cálcio e fluxo salivar em indivíduos portadores de doença periodontal. Foram obtidas amostras de saliva estimulada de 40 pacientes divididos em dois grupos de 20 (grupo teste com doença periodontal crônica e grupo controle) e foram realizadas análises volumétricas e bioquímicas. Nos resultados observou-se uma elevação significativa na quantidade de cálcio e uréia na saliva dos indivíduos do grupo teste enquanto que a taxa de proteínas totais na saliva deles diminuiu, sugerindo uma mudança na microbiota bucal. O pH do grupo teste foi ligeiramente maior e o fluxo salivar e a capacidade tampão foram consideradas normais em ambos os grupos.

Além dos CSV, outros substratos orgânicos têm contribuído para o desenvolvimento da halitose, e, dentre eles, a glicose, mucina, ácidos graxos de cadeia curta (ácido propiônico ou butírico), diaminas (putrecinas, cadaverina), indol, escatol, alcoóis, cetonas e compostos nitrogenados (amônia e uréia)^{15,34}. Determinadas enzimas salivares atuam na degradação destes substratos e alguns produtos resultantes desta reação contêm enxofre e são voláteis, sendo responsáveis pelo odor característico proveniente da cavidade oral ^{35,36}. Em 2002, Sterer *et al* ³⁵ avaliaram a associação entre a atividade da enzima β -galactosidase e a halitose e constataram que há um aumento da intensidade da halitose acompanhado pelo aumento concomitante da atividade da β -galactosidase. Estas enzimas são responsáveis pela degradação inicial das mucinas e facilitam a atividade proteolítica das bactérias anaeróbias e produção de compostos sulfurados voláteis. Em outro estudo descrito por Yoneda *et al* ³⁷ também avaliou a atividade da enzima β -galactosidase na saliva comparando com os parâmetros que influenciam a halitose incluindo hábitos diários, condições orais e presença de bactérias periodontopatogênicas. Numa amostra composta por 49 indivíduos com diagnóstico de

halitose, foram avaliados a severidade da halitose com o teste organoléptico, monitor portátil (*halímeter*) e cromatografia gasosa (modelo GC14B) e exame clínico incluindo números de dentes, profundidade de sondagem, saburra lingual, e volume da saliva estimulada. A prevalência de bactérias periodontopatogênicas na saliva foi determinada a partir da reação em cadeia de polimerase (PCR). Seus resultados demonstraram que a halitose e a presença da saburra lingual foram significativamente maiores no grupo cuja atividade da enzima foi positiva. No entanto, não houve correlação com a presença das bactérias periodontopatogênicas e condições periodontais. A justificativa plausível para este resultado indica que proteínas glicosiladas são degradadas inicialmente pela enzima β -galactosidase produzida por bactérias gram-positivas antes de serem digeridas pelas bactérias gram-negativas. Desta forma, a atividade desta enzima na saliva pode ser a principal responsável pela halitose fisiológica na qual a saburra lingual e a placa supragengival são importantes ³⁷.

3.2 Doença Periodontal e Diabetes mellitus

O diabetes mellitus é uma condição crônica marcada por falhas no metabolismo da glicose resultando em um estado de hiperglicemia crônica, seja por uma deficiência na secreção de insulina pelas células β do pâncreas ou pela resistência periférica à sua ação cuja patogênese é bastante complexa, envolvendo fatores genéticos e ambientais^{10,38,39}. Esta condição metabólica, gerada pela elevação da glicemia, resulta em uma série de complicações diabéticas crônicas, de acometimento sistêmico, tais como as disfunções micro e macrovasculares e o aumento da suscetibilidade à infecções^{40,41,42}.

As alterações mais frequentes encontradas na cavidade oral de pacientes diabéticos incluem maiores índices de cárie dentária, maior prevalência e severidade da doença periodontal, ardência bucal, redução do fluxo salivar e infecções oportunistas^{4,43,44, 45, 46,47}.

A relação entre o diabetes mellitus e a doença periodontal tem sido extensivamente pesquisada, com um risco 2,9 vezes maior para pacientes diabéticos com controle glicêmico ruim^{38,44,48,49,50}. Os diabéticos são mais susceptíveis às infecções devido a alterações na resposta imune do hospedeiro. Dentre as alterações imunocelulares

evidencia-se a deficiência na adesão e quimiotaxia dos polimorfonucleares, e estimulação dos monócitos e macrófagos^{11,49}.

A doença periodontal é tida como a sexta complicação do diabetes uma vez que os AGES resultantes do estado hiperglicêmico crônico ativam resposta imune inata através da ligação com os seus receptores (RAGES) presentes nos monócitos e macrófagos, alterando-os para um fenótipo celular destrutivo, capazes de secretar maior quantidade de citocinas pró-inflamatórias, tais como Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), Interleucina- β (IL- β) e Prostaglandina E₂ (PGE₂)⁵¹. Estas citocinas estão associadas à diferenciação e atividade dos osteoclastos e estimulam a produção de metaloproteinases que atuam na destruição do colágeno contribuindo, portanto, para a destruição do tecido periodontal^{11,49}.

Além da ação célula-célula, os AGES também causam efeitos nas interações célula-matriz, uma vez que há glicosilação das moléculas de colágeno, aumentando suas ligações cruzadas tornando-as estáveis e pouco solúveis¹⁰. Desta forma, há um acúmulo tecidual destas moléculas que não são facilmente degradáveis por enzimas e com isso favorece a redução do seu *turnover* metabólico. Este mecanismo explica a deficiente reparação tecidual e dificuldade cicatricial característica de pacientes diabéticos, tornando-os mais susceptíveis à infecções¹¹.

Por outro lado, a patogênese da doença periodontal também é complexa, pois reflete o início e a perpetuação de um processo inflamatório crônico através de uma microbiota diversificada e seus produtos bacterianos¹⁰. Alguns fatores adicionais incluindo doenças sistêmicas como o diabetes mellitus também podem influenciar na severidade da doença periodontal especialmente contribuindo para a exarcebação da resposta imunológica do hospedeiro frente a presença de microrganismos periodontopatogênicos⁴⁴.

Além disso, a infecção periodontal pode influenciar o estado diabético contribuindo para um pior controle metabólico destes pacientes. A resposta imunoinflamatória induzida pela periodontite pode contribuir para a inflamação crônica sistêmica de baixo grau que ocorre no diabetes, resultando em um aumento sistêmico dos níveis de mediadores inflamatórios como: TNF- α , interleucina -6 (IL-6), proteína C reativa e

fibrinogênio. Estes marcadores estão presentes em altos níveis no sangue de pacientes diabéticos e estão relacionados à resistência à insulina. Desta forma, a periodontite contribui para a elevação dos níveis destes mediadores inflamatórios, induz a resistência insulínica prejudicando o controle glicêmico aumentando o risco para as complicações diabéticas¹⁰.

Em 2007, Lim *et al*⁴⁵ com o objetivo de investigar a associação entre marcadores de controle metabólicos e inflamatórios com a severidade da doença periodontal em pacientes diabéticos, executaram uma pesquisa composta por 181 voluntários diabéticos. Esses pacientes foram submetidos ao exame clínico com registro dos parâmetros periodontais e análise laboratorial que compreendeu HbA_{1c}, perfil lipídico (colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, lipoproteína de alta densidade e triglicérides) e Proteína C Reativa. Os resultados sugeriram uma associação positiva entre os valores de PS \geq 5mm e o controle glicêmico inadequado ($p < 0,05$). Quando ajustados a idade, gênero, hábitos como fumar, e número de dentes, foram encontradas correlações positivas entre HbA_{1c} e porcentagem de sítios com PS \geq 5mm, porcentagem de sítios com sangramento à sondagem, colesterol total, LDL (lipoproteína de baixa densidade) e triglicérides ($p < 0,05$). Também foi observado como preditor significativo entre a proteína C reativa e a média de sítios com PS \geq 5mm ($p < 0,05$). Indivíduos com controle metabólico aceitável (HbA_{1c} $<$ 8%) também apresentaram menor porcentagem de sítios com sangramento à sondagem ($p < 0,05$) quando comparados com os indivíduos com pobre controle glicêmico. As conclusões indicaram o nível do controle glicêmico como fator de risco consistente associado à gravidade e extensão da doença periodontal.

Choil *et al* (2011)⁵² realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a associação entre periodontite crônica, glicemia de jejum alterada e diabetes numa população dos Estados Unidos ($n = 12.254$). A amostra foi categorizada em relação a presença de doença periodontal a partir de exame intra-oral realizado por periodontista calibrado. Foram realizados exames laboratoriais de glicemia em jejum para estratificação da população em relação ao diagnóstico de não diabético (glicemia $<$ 100mg/dL), glicemia de jejum alterada (glicemia \geq 100mg/dL e \leq 126mg/dL) e diabetes (glicemia \geq 126mg/dL) e coletados dados sociodemográficos, de saúde geral e hábitos relacionados a saúde oral.

Os resultados demonstraram uma associação positiva dose-dependente entre o status periodontal e à glicemia de jejum alterada e diabetes.

Chávarry *et al* (2009)⁵³ realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de analisar estudos sobre a associação entre diabetes mellitus e doença periodontal. A metodologia incluiu pesquisas em humanos que investigaram o diabetes como fator de risco para doença periodontal bem como sua influência a resposta à terapia periodontal. Dos 2440 artigos selecionados, 49 transversais e oito longitudinais foram incluídos na pesquisa. Dos transversais, 27 estudos detectaram maior prevalência de doença periodontal em pacientes diabéticos quando comparados com indivíduos não-diabéticos. Houve um maior risco da progressão da doença periodontal associada ao diabetes mellitus tipo 2 e um estudo apresentou associação positiva entre o diabetes e a resposta à terapia periodontal. Assim, os autores concluíram que o diabetes mellitus tipo 2 pode ser considerado um fator de risco para periodontite, porém, mais estudos ainda são necessários.

Alguns ensaios clínicos controlados tentam elucidar o efeito do tratamento periodontal no controle metabólico de pacientes diabéticos. Faria-Almeida *et al* (2006)⁵⁴ realizaram um estudo clínico longitudinal prospectivo controlado com o objetivo de comparar o resultado clínico e metabólico frente a resposta à terapia periodontal convencional em pacientes diabéticos e não diabéticos. Foram selecionados dois grupos com dez pacientes sendo um grupo de pacientes diabéticos tipo 2 e um grupo controle. Após serem submetidos ao exame inicial, incluindo anamnese, exame físico, laboratoriais (glicemia jejum e HbA_{1c}), exame periodontal e instruções de higiene oral em uma segunda visita, foi realizada raspagem e alisamento radicular em quatro sessões com intervalos semanais. Após tratamento, os pacientes foram reavaliados por três e seis meses. Os resultados demonstraram diferenças estatisticamente significativas em todas as variáveis clínicas (índice de placa, sangramento à sondagem, profundidade de sondagem, perda de inserção clínica e recessão gengival) em ambos os grupos entre o tempo zero e três meses e entre três e seis meses. Os níveis de HbA_{1c} apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre o tempo zero, três meses e seis meses no grupo de diabéticos. Os níveis de glicose plasmática no sangue apresentaram redução porém sem diferença estatisticamente significativa. Os autores concluíram que os

resultados foram baseados em uma amostra pequena e por isso outros estudos seriam necessários para confirmar esta associação entre o tratamento periodontal em diabéticos e seu melhor controle metabólico.

Da Cruz *et al* (2008)⁵⁵ realizaram um estudo clínico com o objetivo de avaliar as respostas clínicas e laboratoriais após raspagem e alisamento radicular da boca toda em pacientes diabéticos e não diabéticos com doença periodontal. Vinte voluntários portadores de periodontite crônica generalizada foram inseridos na pesquisa e compuseram dois grupos, sendo um grupo teste composto por indivíduos diabéticos e o grupo controle com indivíduos não-diabéticos. Todos os pacientes foram submetidos à terapia periodontal de raspagem e alisamento radicular em única sessão, parâmetros clínicos (índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem, margem gengival e nível de inserção clínica) e laboratoriais (HbA_{1c} e glicemia jejum) foram registrados no tempo zero e após 3 meses. Amostras de placa supragengival e subgengival também foram coletadas e armazenadas em soluções específicas e análises microbiológicas (PCR) foram realizadas também no tempo zero e após três meses. Os resultados indicaram redução do IP, IG e SS em ambos os grupos com diferença estatisticamente significativa entre o tempo zero e 3 meses. Por outro lado, não houve melhora nos valores da glicemia em jejum e HbA_{1c} após a terapia periodontal proposta. Houve uma redução da microbiota periodontopatogênica em ambos os grupos, porém sem significância estatística. Os autores concluíram que a terapia não cirúrgica de raspagem e alisamento radicular numa única sessão não apresentou diferenças estatisticamente significativas com respostas clínicas e laboratoriais em indivíduos diabéticos e não diabéticos após três meses de reavaliação.

O diabetes é uma patologia complexa caracterizada por inúmeras variáveis que podem influenciar no desenvolvimento de suas complicações, incluindo a doença periodontal⁴⁴. Apesar desses mecanismos ainda não serem totalmente compreendidos, o pobre controle metabólico, assim como a duração prolongada do estado hiperglicêmico e estado imunológico do hospedeiro são fatores de risco para a doença periodontal. Em virtude disto, a combinação de muitos fatores atuando sinergicamente leva à uma maior prevalência e severidade da doença periodontal em indivíduos diabéticos⁴⁴.

Assim, evidências indicam que o diabetes é um fator de risco modificador para a doença periodontal e que o controle glicêmico é determinante nesta relação⁴⁸.

3.3 Halitose e Diabetes Mellitus

A halitose associada a causas extraorais é menos frequente que a originada por causas intraorais. A origem da halitose extraoral pode ser adjunta a desordens no trato respiratório como sinusites, respiradores bucais, presença de corpos estranhos na cavidade nasal, rinite; condições gastrointestinais como disfunções das glândulas salivares, abscessos peritonsilares; desordens metabólicas como o diabetes mellitus e doenças sistêmicas como renais crônicas e hepáticas. Esses distúrbios podem resultar na presença de gases odoríferos expelidos pela cavidade oral e pelo nariz^{2,56}.

Targerman e Winkel¹⁴ com o objetivo de revelar a diferença entre a origem da halitose oral e extraoral, realizaram um estudo com 58 indivíduos com queixa de halitose sem histórico de periodontite e um grupo controle composto por 17 indivíduos sem queixa de halitose. O grupo com queixa de halitose foi submetido ao teste organoléptico e ao exame com o monitor portátil *halímeter*, aqueles que apresentaram teste organoléptico oral ≥ 1 e nasal ≤ 1 e/ou leitura do monitor portátil > 110 ppb foram categorizados como portadores de halitose oral. Os indivíduos categorizados como portadores de halitose extraoral por sua vez apresentaram teste organoléptico oral e nasal ≥ 1 e leitura do *halímeter* < 110 ppb. O grupo que apresentou teste organoléptico oral e nasal < 1 e *halímeter* < 110 ppb foi diagnosticado como portador de halitofobia. Após classificação dos grupos, os voluntários foram submetidos à avaliação clínica através do teste organoléptico, avaliação dos CSV (*halímeter* e cromatografia gasosa) e inspeção visual da saburra lingual. Uma amostra de sangue foi coletada dos indivíduos com diagnóstico de halitose extraoral com níveis elevados de dimetil sulfeto com o objetivo de desvendar a relação deste composto com a halitose de origem sistêmica. Dos 58 pacientes, 47 eram portadores de halitose de origem oral, seis de origem extraoral e cinco de halitofobia. Os resultados demonstraram uma forte correlação entre a halitose intraoral e uma maior concentração do CH_3SH e H_2S enquanto que naquela de origem extraoral foi encontrada maior concentração de $(\text{CH}_3)_2\text{S}$. Segundo os autores, este estudo fornece evidências que dos CSV, o CH_3SH é o que mais contribui para halitose

intra-oral e que o $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ é o principal contribuinte para halitose de origem extra-oral ou por via sanguínea, provavelmente por uma desordem metabólica até então desconhecida.

Dentre as condições sistêmicas que favorecem a redução do fluxo salivar, fator predisponente à halitose, tem-se o diabetes mellitus^{47,57}. Vários estudos demonstraram uma possível associação entre xerostomia e hipossalivação com uma pior saúde bucal nos indivíduos diabéticos^{47,57,58}. O diabetes pode ser considerado um fator de risco para hipossalivação, possivelmente devido às mudanças estruturais nas glândulas salivares. Em indivíduos diabéticos as glândulas salivares apresentam-se aumentadas, no entanto, este aumento parece estar associado à infiltração do estroma por tecido adiposo e atrofia acinar. Além disso, as alterações bioquímicas na saliva dos pacientes diabéticos tipo 2 podem também estar relacionadas com as mudanças estruturais observadas em glândulas parótidas⁴⁷. Por outro lado, complicações diabéticas como a neuropatia periférica podem comprometer a neuroregulação autônoma das glândulas salivares interferindo conseqüentemente no fluxo salivar destes pacientes³⁹. Moore *et al* (2001)⁵⁶, sugeriram que a hiperglicemia associada à desidratação presente nos pacientes diabéticos podem aumentar o gradiente osmótico no interior das glândulas salivares limitando sua secreção. Além disso, este estado de desidratação pode causar alterações estruturais irreversíveis nas glândulas salivares.

A hipossalivação prolongada predispõe ao acúmulo de biofilme dental podendo contribuir para o desenvolvimento de infecções oportunistas na cavidade oral (candidíase), cárie dentária, doença periodontal, alteração do paladar, halitose e ulceração da mucosa⁵⁹. Além da xerostomia e hipossalivação, outras manifestações orais no paciente diabético podem ser relatadas como a ardência da mucosa oral e presença da língua fissurada ou geográfica a qual, por sua vez, facilita um maior acúmulo de saburra podendo contribuir para a halitose^{4,60}.

Além disso, pacientes diabéticos descompensados estão propensos à cetoacidose, condição caracterizada por concentrações elevadas no sangue e na urina dos chamados corpos cetônicos (acetona, ácido acetoacético, e ácido betahidroxibutírico). Estes corpos cetônicos são produzidos pelo fígado durante o metabolismo de ácidos graxos e são

utilizados como fontes de energia quando não há glicose disponível. A acetona é um composto muito volátil e tem sido identificada no ar expirado por pacientes diabéticos descompensados³⁹.

Em estudo recente, Al-Zahrani *et al*¹² compararam os níveis de hemoglobina glicada (HbA_{1c}), parâmetros periodontais e a auto-percepção da halitose em 38 pacientes diabéticos tipo 2. Os achados sugeriram uma associação positiva entre a percepção do hálito e elevados níveis de HbA_{1c} em pacientes diabéticos, indicando que pacientes descompensados podem ser mais susceptíveis à halitose. Por outro lado, os autores não encontraram associação estatisticamente significativa entre os parâmetros periodontais e a halitose. Devido ao fato da avaliação de hálito ter sido realizada de maneira subjetiva, através da auto percepção, a presença de compostos voláteis sulfurados pode não ter sido identificada. Assim, a associação positiva entre halitose e HbA_{1c} pode se dar a partir da presença de corpos cetônicos, o que é esperado em pacientes descompensados.

Em outro estudo, transversal, observacional e duplo-cego, Kamaraji *et al*⁶¹, avaliaram a halitose através de teste organoléptico e quantificaram microrganismos periodontopatogênicos através de PCR em trinta pacientes diabéticos e não-diabéticos com periodontite generalizada. Foram registrados parâmetros clínicos (índice de placa, índice gengival e sangramento à sondagem) bem como coletadas amostras de placa subgengival e da língua. Seus resultados indicaram que os parâmetros clínicos de inflamação periodontal e avaliação periodontal não diferiram entre os grupos. A amostra da placa removida da língua apresentou uma maior quantidade de microrganismos em pacientes diabéticos e, além disso, apresentaram uma correlação positiva fraca entre os parâmetros clínicos e os níveis de CSV e uma correlação positiva entre a saburra lingual e halitose em ambos os grupos, indicando ser a microbiota da saburra lingual o item preponderante para avaliação da halitose em pacientes diabéticos e não diabéticos.

Alguns estudos sugerem, como possibilidade, que condições sistêmicas como o diabetes mellitus podem influenciar no hálito de alguns indivíduos, no entanto, estudos clínicos ainda se fazem necessários.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão propôs analisar a influência da doença periodontal e do DM na halitose, verificando se estas condições poderiam atuar como fatores modificadores desta. Alguns estudos compararam pacientes com periodontite crônica e sem periodontite crônica avaliando parâmetros salivares, parâmetros clínicos periodontais e avaliações do hálito. A maioria destes estudos demonstrou divergências em relação aos critérios para diagnóstico da periodontite crônica. Sopapornamorn *et al*²¹ e Takeuchi *et al*³⁰, caracterizaram pacientes portadores de periodontite crônica aqueles que apresentaram no exame de PS > 4mm no mínimo em dois sítios. Já Morita e Wang²⁰ apresentaram parâmetros radiográficos para classificar os indivíduos com periodontite crônica moderada e severa. Alguns estudos fizeram análise microbiológica com avaliação da presença de bactérias BANA positivas apresentando a presença de bactérias periodontopatogênicas nas bolsas periodontais, dorso da língua e saliva correlacionando-as com a formação de CSV^{29,30}. Por outro lado, alarga-se a discussão da real influência do biofilme subgingival presente na doença periodontal na formação dos CSV. Calil *et al*¹⁶ em seu estudo com indivíduos com diferentes níveis de saburra lingual e parâmetros clínicos periodontais não conseguiu demonstrar tal relação. Isto pode ser explicado por ter sido utilizada uma amostra pequena ou até mesmo correlacionar com a hipótese que as bolsas periodontais tratam-se de ambientes fechados nos quais os odores produzidos pelas bactérias neste ambiente seriam incapazes de atingir a cavidade oral de modo a interferir no hálito¹.

Os estudos que utilizaram indivíduos diabéticos para avaliar parâmetros clínicos periodontais, controle metabólico e halitose ainda demonstraram algumas limitações. No estudo apresentado por Al-Zaharani *et al*¹² a avaliação do hálito foi realizada de maneira subjetiva (auto relato), sendo assim, os CSV podem não ter sido identificados e a associação positiva encontrada entre a halitose e os níveis de HbA1c pode se dar pela presença de corpos cetônicos, condição já esperada nestes pacientes. Em outro estudo⁶¹, comparando pacientes diabéticos com não diabéticos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação aos parâmetros de destruição periodontal e parâmetros clínicos periodontais sendo que a amostra microbiológica indicou uma maior quantidade de microrganismos no dorso da língua de pacientes diabéticos e correlação positiva entre a presença de saburra lingual e halitose,

corroborando com outros estudos da literatura^{8,11,16,30}. Este estudo, no entanto, não apresentou grupo controle e talvez a amostra tenha sido pequena para tal resultado.

Diante dos estudos apresentados, em meio às causas orais, a saburra lingual e a doença periodontal configuram-se entre as mais importantes para a halitose. As alterações do diabetes mellitus também parecem influenciar a halitose, porém ainda não há estudos comparativos suficientes que comprovem tal sugestão.

ABSTRACT

Halitosis is a common condition that often causes embarrassment and can hinder interpersonal communication. Although the most frequent causes are derived from the oral cavity, including the presence of tongue coating, subgingival plaque and dental prostheses, extra-oral conditions such as changes in the respiratory tract, renal metabolic and habits such as smoking, are also mentioned in the literature as possible causes of halitosis. There is scientific existence about the two-way relationship between periodontal disease, and halitosis and periodontal disease and diabetes, but little is known about the relationship between diabetes and halitosis. Diabetic patients often have a reduced salivary flow and high viscosity impairing a reduction in cleanability and antimicrobial activity of salivary factors. These conditions facilitate the retention of cellular debris and microorganisms growth especially on the tongue surface favoring the production of volatile sulfur compounds (VSC) and halitosis development. Thus, this literature review will analyze the influence of periodontal disease and diabetes mellitus in halitosis, elucidating how these conditions could serve as modifying factors in the synergistic halitosis aggravation in the light of current scientific evidence.

REFERÊNCIAS

1. Rosenberg M. Bad breath and periodontal disease: how related are they? J Clin Periodontol 2006; 33: 29-30.
2. Attia EL, Marshal KG, Halitosis. CMA Journal 1982;126:1281-85.
3. Rosenberg M. Clinical Assesment of bad breath: Current Concepts. JADA 1996;127:475-82.
4. Negrato CA, Tárzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. Diabetology & Metabolic Syndrome 2010;2:1-11.
5. Scully C, Greenman J. Halitosis (breath odor). Periodontol 2000 2008;48:66-75
6. Tonzetich J. Production and origin of oral malodor: A review of mechanisms and methods of analysis. J periodontol 1977;48(1):13-20.
7. Donaldson AC, McKenzie D, Riggio MP, Hodge PJ, Rolph H, Flanagan A, Bagg J Microbiological culture analysis of the tongue anaerobic microflora in subjects with and without halitosis. Oral Diseases 2005;11(Suppl 1):61-63.
8. Yaegaki K, Sanada K. Volatile sulfur compounds in mouth air from clinically healthy subjects and patients with periodontal disease. J Periodont Res 1992a;27:233-38.
9. Perry A, Ratcliff PA, Johnson PW. The Relationship between oral malodor, gingivitis, and periodontitis. A Review. J Periodontol 1999;70:485-89.
10. Mealey BL, Oates TW; American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. J Periodontol. 2006; 77(8):1289-303.
11. Tunes RS, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho GR. Impact of periodontitis on the diabetes – Related inflammatory status. J Can Dent Assoc 2010;76:29-35.
12. Al-Zahrani MS, Zawawi KH, Austah ON, Al-Ghamdi HS. Self Reported Halitosis in Relation to Glycated Hemoglobin Level in Diabetic Patients. The Open Dentistry Journal 2011; 5:154-157.
13. Tsai CC, Chou HH, Wu TL, Young YH, Ho KY, Wu YM *et al.*. The levels of volatile sulfur compounds in mouth air from patients with cronic periodontitis. J Periodont Res2008;43:186-93.

14. Tagerman A, Winkel EG. Intra- and extra-oral halitosis: finding of a new form of extra-oral blood-borne halitosis caused by dimethyl sulphide. *J Clin Periodontol* 2007;34:748-55.
15. Quirynen M. Management of oral malodour. *J Clin Periodontol* 2003;30(Suppl.5):17-18.
16. Calil C, Liberato FL, Pereira AC, de Castro Meneghim M, Goodson JM, Groppo FC. The Relationship between volatile sulphur compounds, tongue coating and periodontal disease. *Int Journal of Dental Hygiene* 2009;7:251-55.
17. Ratcliff PA, Johnson PW. The relationship between oral malodor, gingivitis, and periodontitis. A Review. *J Periodontol* 1999;70 (5):485-89.
18. Yaegaki K K, Sanada K. Biochemical and clinical factors influencing oral malodor in periodontal patients. *J Periodontol* 1992b;63(9):783-89.
19. Persson S, Edlund M-B, Claesson R, Carlsson J. The formation of hydrogen sulfide and methyl mercaptan by oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol* 1990;5:195-201
20. Morita M, Wang H-L. Relationship between sulcular sulfide level and oral malodor in subjects with periodontal disease. *J Periodontol* 2001a;72(1):79-84
21. Sopapornamorn P, Ueno M, Shinada K, Vachirarojpisan T, Kawaguchi Y. Clinical Application of a VSCs Monitor for Oral Malodour Assessment *Oral Health Prev Dent* 2006; 4: 91-97.
22. Ng W, Tonzetich J. Effect of Hydrogen Sulfide and Methyl Mercaptan on the Permeability of Oral Mucosa. *J Dent Res* 1984;63(7):994-97
23. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;1:821-78.
24. Ratkay LG, Waterfield JD, Tonzetich J. Estimulation of enzyme and cytokine production by methyl mercaptan in human gingival fibroblast and monocyte cell cultures. *Archs oral Biol* 1995;40(4):337-44.
25. Johnson PW, Yaegaki K, Tonzetich J. Effect of volatile thiol compounds on protein metabolism by human gingival fibroblasts. *J Periodont Res* 1992;27:553-61.
26. Murata T, Yaegaki K, Qian W, Herai M, Calenic B, Imai T, et al. Hydrogen sulfide induces apoptosis in epithelial cells derived from human gingival. *J Breath Res* 2008;2:017007.

27. Yaegaki K, Qian W, Murata T, Imai T, Sato T, Tanaka T, Kamoda T. Oral malodorous compound causes apoptosis and genomic DNA damage in human gingival fibroblasts. *J Periodont Res* 2008;43:391–399.
28. Zhang J-H, Dong Z, Chu L. Hydrogen sulfide induces apoptosis in human periodontium cells. *J Periodont Res* 2010;45:71–78.
29. Morita M, Wang H-L. Association between oral malodor and adult periodontitis: a review. *J Clin Periodontol* 2001b;28:813-19.
30. Takeuchi H, Machigashira M, Yamashita D, Kozono S, Nakajima Y, Miyamoto M, Takeuchi N *et al.* The association of periodontal disease with oral malodor in a Japanese population. *Oral Disease* 2010;16:702-6.
31. Sopapornamorn P, Ueno M, Shinada K, Yanagishita M, Kawaguchi Y Relationship between total salivary protein content and volatile sulfur compounds levels in malodor patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:655-60
32. Koshimune S, Awano S, Gohara K, Kurihara E, Ansai T, Takehara T Low salivary flow and volatile sulfur compounds in mouth air. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:38-41
33. Schützemberger ME, Souza RT, Petrcci RE, Naval Machado M, Papalexiou V, Brancher JA. Análise bioquímica do fluido salivar de indivíduos portadores de doença periodontal. *Revista Sul-Brasileira de Odontologia* 2007;4(1)46-52.
34. Loesche WJ, Kazor C. Microbiology and treatment of halitosis. *Periodontol* 2000 2002;28:256-79
35. Sterer N, Greenstein RBN, Rosenberg M. β -Galactosidase Activity in Saliva is Associated with Oral Malodor *J Dent Res* 2002;81(3):182-85.
36. Van Der Hoeven JS Camp PJM. Synergistic Degradation of Mucin by *Streptococcus oralis* and *Streptococcus sanguis* in Mixed Chemostat Cultures *J Dent Res* 1991; 70(7):1041-44.
37. Yoneda M, Masuo Y, Suzuki N, Iwamoto T, Hirofuji T. Relationship between the β -galactosidase activity in saliva and parameters associated with oral malodor. *J Breath Res* 2010;4:017108.
38. Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc.* 2002 Mar;68(3):161-4.

39. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:S13-S61.
40. Iacopino AM. Diabetic periodontitis: possible lipid-induced defect in tissue repair through alteration of macrophage phenotype and function. *Oral Dis* 1995;1:214-29.
41. Ahmed N. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:3-21.
42. Hirsch T, Spielmann M, Zuhaili B, Koehler T, Fossum M, Steinau HU, et al. Enhanced susceptibility to infections in a diabetic wound healing model. *BMC Surg* 2008;8(5):1-8.
43. Hintao J, Teanpaisan R, Chongsuvivatwong V, Ratarasan C, Dahlen G. The microbiological profiles of saliva, supragingival and subgingival plaque and dental caries in adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Oral Microbiol Immunol* 2007;22:175-81.
44. Ryan ME, Oana C, Angela K. The influence of diabetes on the periodontal tissues. *JADA* 2003;134:34-40
45. Lim LP, Tay FB, Sum CF, Thai AC. Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2007;34:118-23.
46. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc* 2008;139:19S–24S
47. Carda C, Carranza M, Arriaga A, Díaz A, Peydró A, Ferraris ME. Structural differences between alcoholic and diabetic parotid sialosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10(4):309-14
48. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and Inflammatory periodontal disease. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. 2008;15:135-141.
49. Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE₂, IL-1 β , and TNF- α Responses in Diabetics as Modifiers of Periodontal Disease Expression. *Ann Periodontol* 1998;3(1):40-50
50. Nagasawa T, Noda M, Katagiri S, Takaichi N, Takahashi Y, Wara-Aswapati N et al. Relationship between periodontitis and diabetes – Importance of a clinical study to prove the vicious cycle. *Int Med* 2010;49:881-85

51. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16(1):329-34.
52. Choil Y-H, Mckeown RE, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Song KB, Merchant AT. Association between Periodontitis and Impaired Fasting Glucose and Diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:381-386
53. Chavarry 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
54. Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and Metabolic Changes After Conventional Treatment of Type 2 Diabetic Patients With Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2006;77:591-598
55. Da Cruz GA, Toledo S, Sallum EA, Sallum AW, Ambrosano GMB, Sardi JCO, Da Cruz SEB *et al.* Clinical and Laboratory Evaluations of Non-Surgical Periodontal Treatment in Subjects With Diabetes Mellitus. *J Periodontol* 2008;79:1150-1157.
56. Moore PA, Guggenheimer J, Etzer KR, Weyant RJ, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod* 2001;92:281-91.
57. Porter SR, Scully C. Oral malodour (halitosis) *BMJ* 2006;333(23):632-5
58. Arrieta J, Bartolomé B, Jiménez E, Saavedra P, Arrieta F. Problemas bucodentales en pacientes con diabetes mellitus. *Med Oral* 2003;8:97-109.
59. Carda C, Mosquera-Lloreda N, Salom L, Gomez de Ferraris ME, Peydró A. Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E309-14.
60. Manfredi M, McCullough MJ, Vescovi P, Al-Kaarawi ZM, Porter SR. Update on diabetes mellitus and related oral diseases. *Oral Diseases* 2004;10:187–200
61. Kamaraj DR, Bhushan KS, Laxman VK, Mathew J. Detection of odoriferous subgingival and tongue microbiota in diabetic and nondiabetic patients with oral malodor using polymerase chain reaction. *Indian J Dent Res*. 2011;22(2):260-5.

MANUSCRITO II

**AVALIAÇÃO DA HALITOSE E ALTERAÇÕES SALIVARES EM INDIVÍDUOS
DIABÉTICOS TIPO 2 COM PERIODONTITE CRÔNICA SEVERA**

RESUMO

A halitose está associada à presença de compostos sulfurados produzidos por bactérias gram-negativas anaeróbias e a periodontite está relacionada à inflamação e à presença destes microrganismos. O objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência de halitose e alterações nos parâmetros salivares em indivíduos portadores ou não de diabetes mellitus tipo 2, com ou sem periodontite crônica severa. Pacientes de ambos os gêneros foram triados, com as seguintes características: G1-16 pacientes portadores de diabetes mellitus com periodontite crônica severa, G2-11 pacientes portadores de diabetes mellitus sem periodontite, G3- 14 pacientes não diabéticos com periodontite crônica severa e G4-15 pacientes não diabéticos sem periodontite. Foram realizados exames físicos e laboratoriais, bem como análise da saburra lingual, halitometria (*Halímeter*®) e parâmetros salivares. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos em relação ao hálito, ao fluxo salivar e capacidade tampão ($p < 0,95$, $p < 0,06$ e $p < 0,318$). Para saburra lingual os grupos 1,2 e 3 apresentaram valores superiores ao grupo 4 ($p < 0,0001$). Houve correlações positivas e significativas entre os parâmetros periodontais e compostos sulfurados voláteis (CSV) bem como com presença de saburra lingual. A ureia e proteínas totais apresentaram valores superiores nos diabéticos ($p < 0,018$ e $p < 0,001$), enquanto o cálcio apresentou valores inferiores nos diabéticos ($p < 0,0001$) e fosfato apresentou valores superiores nos grupos 1,2 e 3 ($p < 0,0001$). O diabetes e a periodontite não influenciaram na halitose. O diabetes e/ou a periodontite influenciaram na presença de saburra e esta foi correlacionada com os parâmetros periodontais e CSV. Os parâmetros salivares não demonstraram influência na halitose.

Palavras chave: halitose, diabetes mellitus, periodontite crônica, saliva

Keywords: halitosis, diabetes mellitus, chronic periodontitis, saliva

5. INTRODUÇÃO

A halitose, mau hálito ou *fetor ex ore*, são terminologias utilizadas para designar a percepção olfativa relacionada ao odor procedente da cavidade oral ou nasal¹. Sua etiologia pode ser de origem intra-oral e extraoral, além de fatores transitórios como alimentos e tabagismo. Contudo, sua principal causa é oral, a partir da formação de compostos sulfurados voláteis (CSV) por bactérias gram-negativas presentes na saburra lingual, saliva e no biofilme subgengival². Por outro lado, apesar da halitose não ser considerada uma patologia ela pode ser um sinal de alerta para doenças sistêmicas. Alguns destes distúrbios como, alterações no trato gastrointestinal, desordens metabólicas, como o diabetes mellitus, problemas respiratórios e renais apresentam odores característicos expirados pela cavidade oral e nasal^{3,4}.

Os compostos sulfurados voláteis são odoríferos derivados do enxofre e incluem a metil mercaptana, o sulfeto de hidrogênio e o dimetil sulfeto⁵. Tais substâncias são resultantes da atividade bacteriana que degrada substratos protéicos presentes em restos alimentares, saliva, sangue e células epiteliais descamadas^{5,6}. As principais bactérias envolvidas na produção destes CSV são gram-negativas e proteolíticas que também estão frequentemente associadas às doenças periodontais⁷.

A relação entre doença periodontal e halitose tem sido sugerida na literatura. É sabido que a halitose torna-se mais acentuada na presença de processos inflamatórios como a gengivite e periodontite^{8,9,10}. De acordo com Yaegaki e Sanada⁸, pacientes com doença periodontal e saburra lingual produzem quatro vezes mais CSV, em especial a metil mercaptana, que os pacientes sem doença periodontal. Ao mesmo tempo, estudos demonstram uma toxicidade direta dos CSV nos tecidos periodontais, que aumenta a permeabilidade tecidual e facilita a entrada de endotoxinas bacterianas podendo agravar a doença periodontal^{9,11}.

É apontado na literatura que os componentes salivares exercem diversas funções na cavidade oral e uma das alterações que mais influenciam em sua concentração é a taxa do fluxo salivar. Quando há uma redução no fluxo salivar observa-se também uma diminuição de quase todos os componentes salivares. Ao mesmo tempo, quando há um aumento na concentração de mucina, há uma maior fixação de matéria orgânica na

cavidade oral aumentando a viscosidade salivar e decomposição dos próprios componentes salivares, contribuindo para a formação dos CSV na cavidade oral¹².

Modificações nos parâmetros salivares de indivíduos portadores de periodontite crônica também são relatadas na literatura¹³. Observou-se uma elevação significativa na quantidade de ureia e cálcio, enquanto que a quantidade de proteínas totais diminuiu. O pH salivar se mostrou ligeiramente maior no grupo dos pacientes portadores de periodontite crônica e o fluxo e a capacidade tampão não foram alterados. Bezerra Junior¹⁴, em 2006, relatou os mesmos resultados e ainda descreveu um aumento na atividade da fosfatase alcalina.

Assim como é sugerida uma associação entre doença periodontal e halitose, existe também uma correlação entre a doença periodontal e alterações metabólicas sistêmicas como o diabetes mellitus, sendo esta estabelecida de maneira bidirecional. Pacientes diabéticos apresentam um risco 2 a 5 vezes maior para desenvolver as doenças periodontais, em relação a indivíduos não-diabéticos¹⁵. Por outro lado, a periodontite pode contribuir para a inflamação sistêmica de baixo grau que ocorre no diabetes, podendo agravar a resistência insulínica, prejudicando o controle glicêmico dos indivíduos diabéticos¹⁶.

Segundo Wild *et al.*¹⁷, em 2004, a população de diabéticos no Brasil foi estimada em 4,6 milhões de pessoas, ocupando o oitavo lugar entre os países de maior prevalência de diabetes. Para 2030 a previsão é de que o Brasil atinja uma população de 11,3 milhões de pessoas acometidas, subindo para o sexto lugar nesta lista. Apesar da halitose extraoral ser menos frequente que a associada a causas intra-orais, algumas desordens metabólicas como o diabetes mellitus tem sido apontadas como uma possível condição capaz de alterar o hálito⁴. Pacientes diabéticos apresentam alterações orais que poderiam facilitar a formação dos CSV como a redução do fluxo salivar, alta viscosidade salivar e presença de língua fissurada que promovem a retenção de restos celulares e proliferação de microrganismos aumentando especialmente o acúmulo da saburra lingual⁴.

O diagnóstico da halitose é de responsabilidade do cirurgião-dentista. Este é realizado não só através da mensuração de elementos como os CSV por meio de testes como

cromatografia gasosa, teste organoléptico e monitor de sulfeto portátil¹⁶, como também a partir da avaliação da quantidade e qualidade da microbiota associada, presença de doença periodontal, fluxo salivar e avaliação das condições sistêmicas do paciente².

Apesar de o teste organoléptico ser considerado padrão-ouro por alguns estudos para detectar a halitose^{19,20}, é uma avaliação subjetiva e necessita de um processo de calibração demorado, além de expor o examinador ao risco de agentes infectantes presentes nos perdigotos salivares. Já o monitor portátil (*Halimeter*®) apresenta avaliação objetiva dos CSV, com quantificação numérica expressa em partes por bilhão com reprodutibilidade e sensibilidade testada por diversos estudos^{3,10,21,22,23,24}.

Diante do fato de que existe uma relação entre a halitose e a doença periodontal e desta, bidirecionalmente, com o diabetes mellitus, ambos causando alterações salivares, e, que menos é sabido a respeito da relação entre diabetes e halitose, este estudo teve como objetivos avaliar a ocorrência de halitose e alterações nos parâmetros salivares em indivíduos portadores ou não de diabetes mellitus tipo 2, com ou sem periodontite crônica.

6. MATERIAL E MÉTODOS

6.1 Seleção da amostra

Trata-se de um estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da EBMSB sob o protocolo 123/2011 (Anexo 01), no qual todos os indivíduos incluídos foram submetidos ao mesmo protocolo de avaliação clínica. A participação dos indivíduos na pesquisa foi iniciada após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Resolução 196/96). Os pacientes foram avaliados no consultório de pesquisa 02 do curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSB) Cabula, Salvador, Bahia, Brasil.

Do total de 123 pacientes triados para comporem a amostra desta pesquisa, foram selecionados 56 pacientes de ambos os gêneros, com as seguintes características: 16 pacientes portadores de diabetes mellitus com periodontite crônica severa (G1), 11

pacientes portadores de diabetes mellitus sem periodontite (G2), 14 pacientes não diabéticos com periodontite crônica severa (G3) e 15 pacientes não diabéticos sem periodontite (G4).

Foram excluídos do estudo pacientes fumantes, grávidas; portadores de outras doenças sistêmicas como, por exemplo, doenças do trato respiratório incluindo desordens sinusais e asma, doenças hepáticas, doenças renais crônicas e no trato gastrointestinal, HIV/AIDS, Síndrome de Sjögren, portadores de gengivite ulcerativa necrosante, edentados, portadores de próteses totais e parciais, presença de cáries, usuários de antibióticos e anti-inflamatórios no último mês, usuários crônicos de medicações xerogênicas e que realizaram terapia periodontal, nos últimos 3 meses, e pacientes que tinham menos que 15 dentes.

Utilizando-se os critérios de diagnóstico da Academia Americana de Diabetes (ADA)²⁵, foram considerados pacientes portadores de diabetes tipo 2 os que apresentaram os valores de glicose plasmática em jejum $\geq 126\text{mg/dL}$ confirmada pela repetição do teste em outro dia, associada aos sintomas clássicos do diabetes mellitus.

Para o diagnóstico de periodontite crônica severa foi utilizado o critério no qual os pacientes apresentaram pelo menos 8 sítios distribuídos em 8 dentes com profundidade de sondagem $\geq 5\text{mm}$, NIC $\geq 5\text{ mm}$ e sangramento à sondagem. Destes, no mínimo, 2 sítios tinham profundidade de sondagem $\geq 6\text{mm}$ e 2 sítios tinham profundidade de sondagem $\geq 7\text{ mm}$ ²⁶.

Os pacientes classificados como não portadores de periodontite crônica apresentaram profundidade de sondagem $\leq 3\text{mm}$, sem perda de inserção, ou em periodonto reduzido, podendo apresentar ou não sangramento à sondagem²⁷.

6.2 Procedimentos Clínicos

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica composta por uma anamnese e um exame físico, bem como por uma avaliação complementar laboratorial para a definição e caracterização dos grupos estudados (Apêndice1). Na sequência do exame

físico, foram obtidas as seguintes medidas antropométricas: peso, altura, IMC [Peso (Kg) / Altura²(m)], circunferência da cintura (medida com expiração normal, no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela). A avaliação laboratorial foi realizada coletando-se 20ml de sangue, com o uso de “vacutainer” em tubo estéril heparinizado, após jejum de no mínimo 8 horas e de abstinência alcoólica por 72 horas.

6.3 Avaliação Periodontal

Após a avaliação clínica e laboratorial como também dos critérios de exclusão, os parâmetros clínicos periodontais foram avaliados por um periodontista (C.B.S.T.), previamente calibrado, em 6 sítios por dente (mésio-vestibular, mésio-lingual, disto-vestibular, disto-lingual, médio-vestibular e médio-lingual) utilizando uma sonda manual estéril (PCPUNC 15, Hu-Friedy, Jacarepaguá – RJ, Brasil), excluindo-se os terceiros molares. O número de dentes ausentes foi registrado. O exame foi composto pelo registro dos seguintes parâmetros clínicos: ausência ou presença do biofilme, verificada dicotomicamente de acordo com O’Leary *et al*²⁸, sangramento à sondagem (SS), verificado dicotomicamente; profundidade de sondagem (PS) – distância da margem gengival livre à base da bolsa; posição da margem gengival – localização da margem gengival livre em relação à posição da junção cimento-esmalte (JCE) e NIC (nível de inserção clínica determinado através da PS e localização da margem gengival livre em relação à posição da junção cimento-esmalte). As medidas da altura da margem gengival em relação à JCE foram registradas, em milímetros, como positivas para as recessões gengivais (margem gengival posicionada apicalmente à JCE) e negativas para margem gengival posicionada coronariamente à junção cimento-esmalte. Os índices de sangramento à sondagem em todos os sítios relatados foram obtidos, passados 10 segundos à sondagem²⁶.

6.4 Análise da Presença da Saburra no Dorso Lingual

A presença da saburra lingual foi determinada por um único examinador através de inspeção visual, considerando uma escala de 0-3 (0 = ausência de saburra lingual, 1 = presença de saburra lingual em menos de 1/3 do dorso da língua, 2 = presença de

saburra lingual entre 1/3 e 2/3 do dorso da língua e 3 = presença de saburra lingual em mais de 2/3 da língua)²⁹.

6.5 Halitometria

A quantificação de compostos sulfurados voláteis, tais como sulfeto de hidrogênio (H₂S), metil mercaptana (CH₃SH) e dimetil sulfeto (CH₃)₂S foi realizada utilizando monitor portátil (*Halimeter*®, Interscan Model RH17, Chatsworth, CA).

Os pacientes foram orientados a não ingerir alimentos condimentados, alho e/ou cebola; não utilizar cosméticos aromáticos; não fazer uso de colutórios, não ingerir bebidas alcoólicas; café ou bebidas aromatizadas vinte quatro horas antes da realização dos exames; fazer jejum de 12 horas e não realizar higiene oral na manhã dos exames²¹. O examinador seguiu as mesmas instruções relacionadas à ingestão de bebidas e alimentos e uso de cosméticos durante o período dos exames. Todos os exames foram realizados entre 9 e 11:00 horas da manhã. O monitor portátil foi utilizado para análise quantitativa de CSV. O aparelho foi zerado no ar ambiente a cada medida. Um canudo plástico descartável foi anexado à entrada de ar do monitor e foi inserido pelo periodontista na cavidade oral de cada paciente entre os lábios e o mesmo foi orientado a respirar pelo nariz durante a aferição. O monitor aspirou o ar através de uma bomba, e os níveis dos CSV foram lidos e registrados em ppb (partes por bilhão) no visor do equipamento. Foram realizadas 3 medidas e uma média foi calculada^{3,10,21,22,23,24}.

6.6 Sialometria

Os testes para a determinação do fluxo salivar e de capacidade tampão foram feitos de acordo com Krasse, 1988 e Thylstrup e Fejerskov, 1994^{30,31}, utilizando saliva total estimulada. Além dos testes, foi aplicado um questionário objetivo e claro sobre condições de saúde geral, hábitos alimentares e de higiene bucal (Apêndice 1).

O teste para determinação do fluxo salivar utilizou como material: 1 cilindro calibrado, 1 funil, 1 pedaço de parafilme e 1 cronômetro. O paciente reteve na boca o pedaço de parafilme até que ele ficasse amolecido e a saliva produzida durante este intervalo foi

deglutida. Em seguida, no momento em que o paciente começou a mastigar o parafilme o cronômetro foi acionado. A saliva produzida foi coletada em intervalos frequentes, no funil sobre o cilindro. Após cerca de 5 minutos foi interrompida a mastigação e a última porção da saliva estimulada foi coletada. O volume da saliva produzida foi medido e a velocidade da secreção demonstrada em mililitros por minuto (mL/min).

Valores de referência	Saliva estimulada	Saliva não – estimulada
Velocidade normal do fluxo em adultos	1,0 – 3,0 mL/min	0,25 – 0,35 mL/min
Velocidade do fluxo acentuadamente diminuída (baixo).	0,7 – 1,0 mL/min	0,1 – 0,25 mL/min
Hipossalivação	0,5 – 0,7 mL/min	≤ 0,1 mL/min

Quadro 1: Valores de referência para velocidade do fluxo salivar, segundo Krasse,1988

O teste para determinação da capacidade tampão utilizou como material a saliva obtida anteriormente e um aparelho indicador de pH. A um volume de 1 mL de saliva foram adicionados 3 mL de HCL a 0,005%. Após a amostra repousar por 10 minutos à temperatura ambiente, o pH final foi medido utilizando um medidor de pH digital.

Valores de referência	pH final
Capacidade tampão normal	Entre 5,0 e 7,0
Capacidade tampão baixa	4,0

Quadro 2:Valores de referência para capacidade tampão, segundo Krasse, 1988

Os valores de pH entre 4 e 5 foram considerados como valores limites.

A avaliação sialoquímica para determinar a dosagem de cálcio, fosfato, ureia e proteínas totais da saliva foi realizada através dos testes colorimétricos enzimáticos da Doles® e Bioclin® seguindo as informações preconizadas pelo fabricante.

7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados, do presente estudo, foi criado no MS Excel e analisado no software R (versão 2.15.0), onde foi realizada a correção dos dados digitados com o objetivo de eliminar possíveis erros. Foi feita uma análise descritiva utilizando frequência absoluta para as variáveis qualitativas e mediana e 1º e 3º quartil para variáveis quantitativas com a finalidade de identificar as características gerais e específicas da amostra estudada. Para identificar a distribuição de normalidade foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk.

Para identificar a existência de diferenças significativas entre as variáveis contínuas de acordo com os grupos de estudo foi utilizado o teste Exato de Mann-Whitney, quando foram comparados dois grupos (par a par), ou o teste Exato de Kruskal-Wallis seguidos pelo teste *a posteriori* de Mann-Whitney com correção de Bonferroni, quando foram comparados três ou mais grupos.

Para as correlações foi utilizada a correlação de Spearman. O nível de significância estabelecido para este trabalho foi de 5%. Os resultados obtidos foram apresentados de forma descritiva em tabelas comparativas formuladas em MS Word.

8. RESULTADOS

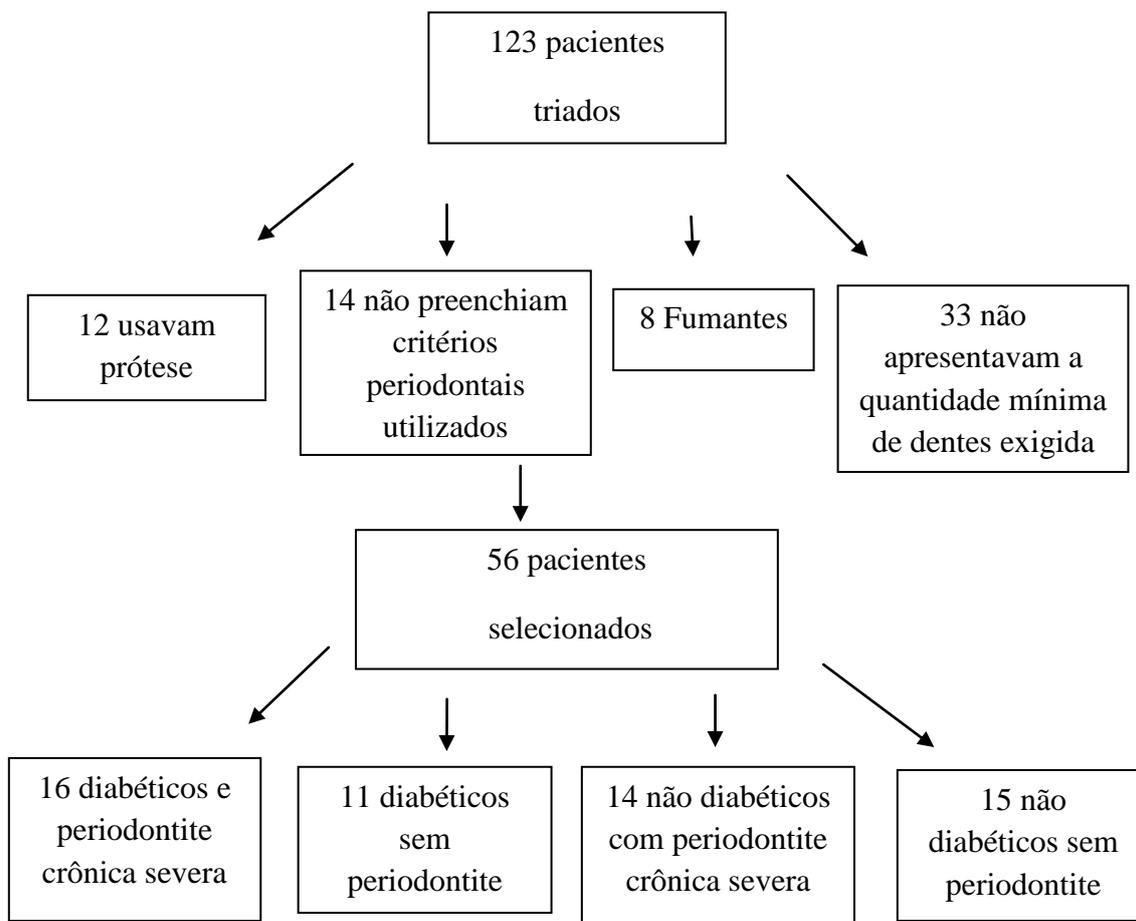


Figura 1:Diagrama do desenho do estudo

Do total de 123 pacientes triados para comporem a amostra desta pesquisa, 12 foram excluídos por utilizarem prótese, 14 pacientes não apresentaram os critérios periodontais exigidos, 8 eram fumantes e 33 não tinham a quantidade de dentes exigida, de modo que a amostra total foi composta por 56 pacientes (**figura 01**). Estes foram de ambos os gêneros, com as seguintes características: G1 - 16 pacientes portadores de diabetes mellitus com periodontite crônica severa, G2 - 11 pacientes portadores de diabetes mellitus sem periodontite, G3 - 14 pacientes não diabéticos com periodontite crônica severa e G4 - 15 pacientes não diabéticos sem periodontite. Do total de indivíduos analisados, 18 foram do gênero masculino (32,14%) e 38 do gênero feminino (67,85%).

A distribuição das variáveis físicas e laboratoriais da amostra estudada bem como a distribuição da mesma em valores absolutos de acordo com os grupos analisados, conforme a presença ou ausência de diabetes mellitus tipo 2 e presença ou ausência de periodontite crônica severa, podem ser observadas na **tabela 01**. A mediana da idade dos pacientes variou entre 31 e 52 anos, de modo que o grupo controle G4 apresentou mediana de idade significativamente menor que os demais grupos ($p < 0,0001$).

Considerando o valor normal do Índice de Massa Corpórea (Peso em Kg/altura em m^2) entre 18,5 e 24,9; sobrepeso, $IMC \geq 25$ e < 30 ; obesidade grau I, $IMC \geq 30$ e $< 34,9$; obesidade grau II, $IMC \geq 35$ e $< 39,9$; obesidade grau III ou mórbida, $IMC \geq 40$ ³², verificou-se que apesar de não ter havido diferenças estatisticamente significativas entre os valores de IMC entre os grupos ($p < 0,20$), os pacientes dos grupos G1, G3 e G4 apresentaram valores de medianas de IMC correspondentes a sobrepeso, enquanto que os indivíduos do grupo 2 apresentaram medianas de valores de IMC correspondentes à obesidade grau I (**tabela 1**).

De acordo com os padrões para a classificação de Obesidade central³³ (circunferência abdominal aumentada específica por etnia – América Latina, homens ≥ 90 cm e mulheres ≥ 80 cm, os indivíduos de todos os grupos estudados apresentaram valores de mediana para circunferência abdominal alterados para mulheres (maior parte da amostra), apesar de não ter havido diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Entretanto, apenas os grupos 2 e 4 apresentaram valores de mediana de IMC alterados para homens(**tabela 1**).

Os grupos compostos por indivíduos diabéticos apresentaram valores de medianas da glicemia em Jejum ≥ 126 mg/dL estatisticamente superiores às dos grupos de pacientes não diabéticos confirmando o diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 ($p < 0,0001$). Os grupos de indivíduos não diabéticos apresentaram valores de mediana de glicemia de Jejum < 100 mg/dL indicando ausência de Diabetes mellitus tipo 2.

Tabela 01- Distribuição da amostra e das variáveis físicas e laboratoriais segundo os grupos analisados.

Variáveis	Grupo 1 (n=16)	Grupo 2 (n=11)	Grupo 3 (n= 14)	Grupo 4 (n= 15)	p*
Idade ^a	46(41,2-58) ^x	52 (40-60) ^x	46 (38,5-54)	31(25-35) ^y	0,00
Peso (Kg) ^a	76(63,2-85)	72,4 (60,6-92,9)	62,3(56,6-75)	67,9(55,4-81,6)	0,305
Altura (cm) ^a	1,65(1,64-1,70)	1,55(1,51-1,67)	1,65(1,59-1,68)	1,64(1,60-1,71)	0,155
IMC(kg/m²) ^a	25,67 (22,8-32,3)	33,42(25-36,54)	25,53(21,44-29,75)	25,33(21,31-29,0)	0,20
CA(cm) ^a	89,5 (85-104)	105 (82-113)	82(75,5-90)	90(75-95)	0,052
Glicemia em Jejum mg/dL ^a	163,5(128,2-218,7)	148,0(118-281)	93 (77,5-101,0)	80,0 (76,0-86,25)	0,0001

Grupo 1:Indivíduos com Diabetes mellitus e Periodontite crônica severa ; Grupo 2:Indivíduos com Diabetes mellitus e sem periodontite ; Grupo 3: Indivíduos não diabéticos e com periodontite crônica severa;Grupo 4: Indivíduos não diabéticos e sem periodontite.

a- Medianas e Quartis (q1-q3).

Na tabela 2, quanto ao número de dentes, observou-se que o grupo 4 apresentou valores de mediana de número de dentes superiores aos demais grupos com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,0001$). Em relação aos parâmetros clínicos periodontais apresentados pelos pacientes do presente estudo para os valores de mediana das médias de profundidade de sondagem (PS), observou-se que os indivíduos portadores de periodontite crônica severa ($p < 0,0001$) apresentaram valores mais elevados que aqueles não portadores de periodontite crônica ($p < 0,0001$) havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos acima relatados, porém não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas nos valores de mediana correspondentes às médias de PS entre os grupos de indivíduos com periodontite crônica severa com e sem diabetes. Para os valores de mediana da média dos níveis de inserção clínica (NIC) também observou-se valores mais elevados nos grupos de indivíduos com periodontite crônica severa ($p < 0,0001$) que naqueles de indivíduos não

portadores da mesma ($p < 0,001$), com diferenças estatisticamente significativas entre os mesmos porém não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas nos valores de mediana correspondentes às médias de NIC entre os grupos de indivíduos com periodontite crônica severa com e sem diabetes ($p < 0,644$). Analisando-se os valores de mediana correspondentes ao índice de placa (%IP) não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados ($p < 0,229$). Além disso, em relação ao índice gengival verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os valores de mediana dos indivíduos com periodontite crônica severa em relação ao grupo controle ($p < 0,011$).

Observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre as medianas da porcentagem de sítios com sangramento à sondagem (%SS) entre os grupos com e sem periodontite crônica severa e diabetes ($p < 0,0001$), porém não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas nos valores de mediana correspondentes à porcentagem de sítios com sangramento à sondagem entre os grupos de indivíduos com periodontite crônica severa com e sem diabetes. Os portadores de periodontite crônica severa apresentaram valores de mediana das porcentagens de sítios com PS ≥ 6 mm e NIC ≥ 5 mm estatisticamente diferentes dos grupos de indivíduos sem periodontite ($p < 0,0001$), porém não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas nos valores de mediana correspondentes às porcentagens de sítios com PS ≥ 6 mm e NIC ≥ 5 mm entre os grupos de indivíduos com periodontite crônica severa com e sem diabetes (**tabela 2**).

Tabela 02- Avaliação dos parâmetros clínicos periodontais segundo os grupos analisados.

Variáveis	Grupo 1 (n=16)	Grupo 2 (n=11)	Grupo 3 (n= 14)	Grupo 4 (n= 15)	ρ^*
Número de dentes ^a	22,5(19-24) ^x	24(19-26) ^x	23,5(20,7-25) ^x	26(25-28) ^y	0,0001
Média PS ^a	3,6(3,2-4,29) ^x	2(2,2-2,3) ^y	3,3(3,0-4,26) ^x	2,19(1,9-2,3) ^y	0,0001
Média NIC ^a	4,5 (3,4-5,02) ^x	2,4 (2,2-2,5) ^y	4,3(3,2-5,0) ^x	2,23(1,9-2,4) ^y	0,0001
%IP ^a	52,6(29,2-74,2)	60,4(33,3-71,7)	63,3(32,8-89,3)	44,23(26,0 - 64,2)	0,229
%IG	12,2(5-20,2) ^x	5,2(1,2-9,5)	13,4(5,5-28,5) ^x	5,6(0,64-8,02) ^y	0,011
%SS ^a	38,3(23,0-59,6) ^x	8,69(3,47-20,3) ^y	40,6(24,4-53,8) ^x	13,69(8,64-16,60) ^y	0,0001
%PS \geq 6mm ^a	15,12(8-27,5) ^x	0(0-0) ^y	10,9(7,9-21,6) ^x	0(0-0) ^y	0,0001
%NIC \geq 5mm ^a	30,8(19,7-48) ^x	1,38(0,72-6,5) ^y	40,9(19,5-50,) ^x	0,0 (0,0 - 0,68) ^y	0,0001

*Teste Kruskal-Wallis. Valor de $p < 0,05$. xy- Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas. Análise comparativa utilizando o Teste Mann – Whitney com correção de Bonferroni.
a-Mediana e Quartis (q1-q3).

Ao avaliar a halitometria, presença de saburra lingual e parâmetros salivares (fluxo salivar e capacidade tampão) não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para os valores de mediana correspondentes à halitometria, fluxo salivar e capacidade tampão entre os grupos estudados. No entanto, os grupos testes (G1, G2 e G3) apresentaram valores de mediana relativos à presença de saburra lingual significativamente superiores aos indivíduos do grupo controle (G4) ($p < 0,0001$). Ao mesmo tempo, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas em relação a este parâmetro entre os diabéticos com e sem periodontite crônica severa e entre os pacientes com periodontite crônica severa com e sem diabetes (**tabela 3**).

Os indivíduos diabéticos com periodontite crônica severa apresentaram uma tendência de medidas inferiores aos demais indivíduos e dentro do intervalo que os caracteriza

como portadores de hipossalivação, apesar da ausência de diferenças significativas para o fluxo salivar entre os grupos, ($p < 0,06$) (**tabela 3**).

Tabela 03- Avaliação da halitometria, saburra lingual e parâmetros salivares segundo os grupos analisados.

Variáveis	Grupo 1 (n=16)	Grupo 2 (n=11)	Grupo 3 (n= 14)	Grupo 4 (n= 15)	p*
Hálito (ppb) ^a	260,8 (176,4-629,5)	177(132,3-294)	367,4(144,2-708,5)	175(66,30-305,6)	0,95
Saburra Lingual ^a	2(2-3) ^x	2(2-2) ^x	2 (1,75-2,25) ^x	1(0-1) ^y	0,0001
Fluxo Salivar (mL/min) ^a	0,54(0,2-1,0)	0,98(0,5-1,4)	0,95(0,42-1,2)	1,18 (0,5-2,0)	0,062
Capacidade Tampão (pH) ^a	7,35(6,92-7,55)	7,52(7,12-7,81)	7,46(7,28-7,72)	7,49 (7,22 -7,68)	0,318

*Teste Kruskal-Wallis. Valor de $p < 0,05$. xy- Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas. Análise comparativa utilizando o Teste Mann – Whitney com correção de Bonferroni./a-Mediana e Quartis (q1-q3).

Na análise da bioquímica salivar verificou-se que os pacientes diabéticos com periodontite crônica severa apresentaram as concentrações de ureia superiores aquelas dos pacientes não diabéticos com periodontite crônica severa, sendo estas diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,018$). Os pacientes diabéticos com ou sem periodontite crônica severa apresentaram valores de ureia salivar mais elevados que os não diabéticos com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1 e 3 ($p < 0,018$) (**tabela 04**).

Em relação à avaliação das concentrações salivares de proteínas totais observou-se que os pacientes diabéticos com e sem periodontite crônica severa apresentaram concentrações superiores aquelas dos pacientes saudáveis sendo estas diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,0001$) (**tabela 04**).

Quanto à avaliação das concentrações do cálcio salivar foram observados que os pacientes não diabéticos com e sem periodontite crônica severa apresentaram valores

estatisticamente superiores àqueles relacionados aos indivíduos diabéticos com e sem periodontite crônica severa ($p < 0,0001$) (**tabela 04**).

A análise das concentrações salivares de fosfato demonstrou que os pacientes diabéticos com e sem periodontite crônica severa e não diabéticos com periodontite crônica severa apresentaram valores estatisticamente superiores aos do grupo controle ($p < 0,0001$) (**tabela 04**).

Tabela 04- Avaliação da bioquímica salivar

Variáveis	Grupo 1 (n=16)	Grupo 2 (n=11)	Grupo 3 (n= 14)	Grupo 4 (n= 15)	p*
Ureia (mg/dL) ^a	61,2(38,2-91,2) ^x	52,1(35,0-77,9)	30,7(26,1-51,7) ^y	39,4 (28,2 - 68,3)	0,018
Proteínas Totais (g/dL) ^a	0,9(0,4-1,6) ^x	1,9(0,5-3,0) ^x	0,57(0,2-1,2)	0,2(0,1-0,6) ^y	0,001
Cálcio (mg/dL) ^a	7,3(6,1-7,8) ^x	6,3(5,8-6,5) ^x	9,8(8,5-10,7) ^y	10,1(9,0-10,3) ^y	0,0001
Fosfato (mg/dL) ^a	22,8(15,9-33,3) ^x	18,7(15,7-22,1) ^x	16,8(14,5-25,9) ^x	12,1 (9,6 - 13,18) ^y	0,0001

*Teste Kruskal-Wallis. Valor de $p < 0,05$. xy- Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas. Análise comparativa utilizando o Teste Mann – Whitney com correção de Bonferroni.
a-Mediana e Quartis (q1-q3).

Quando a concentração de compostos sulfurados voláteis, a presença de saburra lingual e parâmetros salivares foi correlacionada com os parâmetros clínicos periodontais, constatou-se uma correlação positiva significativa entre os níveis de CSV e a média de PS, média de NIC, IP, porcentagem de sítios com SS, porcentagem de sítios com PS ≥ 6 mm e porcentagem de sítios com NIC ≥ 5 mm ($p < 0,01$). Ao mesmo tempo, a presença de saburra lingual também apresentou correlação positiva significativa com os referidos parâmetros. O fluxo salivar apresentou uma correlação negativa significativa com a média de PS, porcentagem de sítios com SS, e porcentagem de PS ≥ 6 mm e

porcentagem de sítios com NIC \geq 5mm. O pH, por sua vez não apresentou correlações significativas com os parâmetros avaliados. (**tabela 5**).

Tabela 5: Correlação entre parâmetros periodontais e halitometria, presença de saburra lingual e parâmetros salivares.

	CSV	Saburra lingual	Fluxo salivar	pH
Média PS	0,396**	0,40**	-0,30*	-0,20
Média NIC	0,409**	0,47**	0,15	-0,13
IP%	0,29*	0,34**	0,15	0,16
IG%	0,21	0,21	0,12	0,07
SS%	0,388**	0,43**	-0,30*	-0,13
PS \geq 6mm	0,35**	0,45**	-0,28*	-0,15
NIC \geq 5mm	0,36**	0,48**	-0,27*	-0,05

**p<0,01; *p<0,05

Correlacionando-se ainda as concentrações de CSV com a presença de saburra lingual e parâmetros salivares observou-se uma correlação significativa e positiva entre o CSV e a presença de saburra lingual (p<0,01). As correlações entre os demais parâmetros não foram estatisticamente significativas (**tabela 6**).

Tabela 06: Correlação entre halitometria, presença de saburra lingual e parâmetros salivares.

	Saburra lingual	Fluxo salivar	pH
CSV	0,374**	-0,008	0,03

**p<0,01

9 DISCUSSÃO

O presente estudo propôs estudar a ocorrência de halitose e alterações nos parâmetros salivares em indivíduos portadores ou não de diabetes mellitus tipo 2, com ou sem periodontite crônica severa já que diversos estudos sugerem a associação entre a

halitose e a periodontite crônica e pouco se sabe a respeito da relação entre as concentrações de CSV e o diabetes mellitus^{8,10,12}.

No presente estudo utilizaram-se critérios mais fidedignos para o diagnóstico da presença ou ausência de periodontite crônica, bem como para a categorização dos indivíduos em cada grupo metabólico. Diferentemente dos demais estudos, enquanto este utilizou para diagnóstico de periodontite crônica severa o critério proposto por Wennstrom²⁶ (2001), garantindo a extensão da doença periodontal (presença de sítios em dentes diferentes), além da existência de sítios com inflamação e perda de inserção avançada, outros utilizaram critérios que levaram em consideração presença de sítios com menores medidas de PS, não necessariamente associadas à perda de inserção e/ou sangramento (inflamação), além do envolvimento de um número menor de sítios, não necessariamente presentes em dentes distintos^{8, 10, 12, 22, 23, 24, 34, 35, 36, 37}. Além disso, apesar de terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao número dos dentes, os valores das medianas variaram entre 22,5 (G1) e 26 dentes (G4), sendo estes, não só superiores ao proposto pelos critérios de inclusão do estudo (15 dentes), mas superiores às médias de dentes descritos em outros estudos presentes na literatura^{10,22}.

Sabendo-se que tanto a periodontite crônica como o diabetes mellitus tipo 2, patologias alvo do presente estudo, são mais prevalentes em indivíduos com idade mais avançada, justifica-se a menor idade apresentada pelo grupo de indivíduos saudáveis em relação aos de portadores de periodontite crônica e/ou diabetes^{15,16,38}.

Por se tratar do principal fator de risco para o diabetes mellitus tipo 2, bem como um possível indicador de risco para a doença periodontal, verifica-se a importância de selecionar uma amostra homogênea em relação a obesidade, diminuindo a sua interferência no resultado¹⁵. Dessa forma, apesar do grupo de diabéticos sem periodontite crônica severa ter apresentado IMC compatível com obesidade grau I e todos os grupos terem apresentado valores de CA alterados, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para tais variáveis.

É sabido que as doenças periodontais e diabetes mellitus são doenças crônicas altamente prevalentes, que apresentam similaridades na sua etiopatogênese¹⁵. O diabetes aumenta o risco às doenças periodontais e mecanismos biológicos plausíveis, através dos quais o diabetes afeta o estado periodontal, têm sido amplamente demonstrados, muitos dos quais são intrinsecamente similares àqueles associados às complicações crônicas diabéticas, sugerindo que a periodontite possa ser listada como a sexta complicação clássica do diabetes^{38,39,40}. Assim, os parâmetros clínicos periodontais avaliados e utilizados para caracterização dos grupos estudados apresentaram-se mais severos nos indivíduos portadores de periodontite crônica severa, comprovando o rigor dos critérios, porém não sendo evidenciada a influência do diabetes mellitus na sua severidade bem como extensão na amostra do presente estudo.

No presente estudo, foram verificadas correlações positivas e significativas entre as concentrações de CSV e parâmetros clínicos periodontais, tais como média de PS, média de NIC, IP, porcentagem de sítios com SS, com $PS \geq 6\text{mm}$ e $NIC \geq 5\text{mm}$, com exceção do IG, considerando o n amostral total. Níveis elevados de CSV expirados pela cavidade oral tem sido relacionados em alguns estudos com parâmetros clínicos periodontais mais graves tais como, maior porcentagem de sítios com SS, PS e IP, sugerindo a influência da periodontite crônica na halitose^{8, 10, 34, 35, 36, 37}. Porém, verifica-se que não há uma unanimidade em relação à correlação dos parâmetros clínicos periodontais com a halitose, já que a maior parte dos estudos utilizaram diferentes critérios de classificação para doença periodontal, diferentes níveis de corte para valores de concentração de CSV correspondentes à halitose, além dessas correlações serem realizadas em subgrupos de indivíduos. Figueredo *et al*⁴¹, demonstraram, diferentemente do presente estudo, uma correlação positiva entre o IG e os níveis de CSV, porém apenas nos pacientes com $PS > 3\text{mm}$.

Apesar da verificação das correlações positivas citadas anteriormente neste trabalho, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas para as concentrações de CSV medidas pelo *halímetro* entre os indivíduos portadores ou não de diabetes mellitus, bem como, de periodontite crônica severa, não sendo demonstrada a influência dessas patologias crônicas em conjunto ou isoladamente na halitose, apesar da mesma ter sido demonstrada pelos indivíduos dos grupos portadores de periodontite crônica

severa com ou sem diabetes mellitus (CSV > 200 ppb)⁷. Estes resultados vão de encontro aqueles encontrados por Yaegaki e Sanada⁸ e Figueredo *et al*⁴¹ que demonstraram, respectivamente, maiores concentrações de CSV em pacientes com PS > 4mm e PS ≥ 3mm em relação aos pacientes com saúde periodontal (p<0,01 e p<0,05). Dessa forma, percebe-se ainda uma inconsistência dos resultados acerca da influência da doença periodontal bem como do diabetes mellitus na halitose.

Paralelamente, alguns estudos relataram que a periodontite por si só não é a principal causa da halitose e sim um conjunto de fatores envolvidos como a presença da saburra lingual, fluxo salivar reduzido, higiene oral inadequada, presença de doenças sistêmicas, como o diabetes mellitus, entre outros^{12,22,35,42}. Calil *et al*²² ao correlacionarem os níveis de CSV com a presença de saburra lingual, bem como número de sítios com SS e PS> 4mm, observaram que apenas a saburra lingual estava relacionada com maiores concentrações de CSV nos indivíduos analisados. Diferentemente, Tsai *et al*³⁴ não encontraram correlação estatisticamente significativa entre a saburra lingual e os parâmetros clínicos periodontais, sugerindo que a formação da saburra lingual é pouco relacionada com o estado periodontal ou a higiene dentária.

No presente estudo, ao analisar os grupos separadamente, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos testes (G1, G2 e G3) e o controle (G4) para a presença da saburra lingual, indicando que a presença de periodontite crônica severa e/ou diabetes mellitus pode influenciar a quantidade desta no dorso da língua destes indivíduos. Diante do fato de ter sido verificada uma correlação significativa e positiva entre a presença de saburra lingual e os parâmetros clínicos periodontais, e daquela com as concentrações de CSV, considerando a amostra total, sugere-se o importante papel da saburra lingual como fonte primária de bactérias produtoras de CSV e conseqüente fonte da halitose^{10,12,22,35,37}.

Indivíduos diabéticos (G1 e G2) apresentam características anatômicas peculiares no dorso da língua (língua fissurada) e fluxo salivar reduzido que favorecem o acúmulo bacteriano e conseqüente formação da saburra lingual⁴. Indivíduos portadores de periodontite crônica severa (G1 e G3) também são mais propensos a um maior acúmulo da saburra lingual^{12, 22}. Porém, quando comparou-se indivíduos diabéticos e não

diabéticos com e sem doença periodontal em relação ao hálito não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, concordando com o estudo de Kamaraj *et al*³⁷ no qual os autores comparam níveis de CSV entre 2 grupos de diabéticos e não diabéticos com diagnóstico de periodontite crônica generalizada. Al-Zaharani *et al*⁴² comparando indivíduos diabéticos com relato ou não de halitose encontraram diferenças estatisticamente significativas para os níveis de HbA_{1c} entre os grupos, sugerindo uma relação positiva desta com a halitose. No entanto, este trabalho avaliou a halitose através da autopercepção dos indivíduos, não sendo quantificados os compostos contendo enxofre. Os resultados também indicaram uma tendência a uma pior condição periodontal nestes pacientes, porém não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com e sem halitose em relação à severidade da condição periodontal.

A análise de parâmetros salivares vem sendo uma prática sugerida para monitoramento da evolução de algumas patologias, entre elas a doença periodontal e o diabetes mellitus. Assim, representa um auxílio no diagnóstico das alterações salivares como hipossalivação, alterações da composição bioquímica e, conseqüentemente, facilita o tratamento profilático e terapêutico¹³. A saliva representa um meio para diagnóstico menos invasivo, se comparada às amostras sanguíneas, além de ser coletada e analisada mais facilmente que o fluido gengival. Alterações do fluxo salivar e sua composição tem sido relatadas em pacientes diabéticos e com periodontite crônica, porém os achados ainda são bastante contraditórios^{13,14,43,44,45}. Como o controle da secreção salivar é realizado através do sistema nervoso autônomo é possível que neuropatias que afetam os sistemas simpáticos e parassimpáticos possam interferir no fluxo e composição salivar³⁸. É sabido que uma das complicações diabéticas são as neuropatias periféricas, o que pode explicar os valores reduzidos de fluxo salivar para os pacientes diabéticos⁴. Além disso, pacientes diabéticos geralmente fazem uso de medicamentos que também podem influenciar no fluxo salivar²⁵.

No presente estudo, os indivíduos diabéticos com periodontite crônica severa apresentaram uma tendência à diminuição do fluxo salivar em relação aos demais, mesmo não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p < 0,06$). Porém, este mesmo grupo apresentou hipossalivação (Med fluxo salivar G1

=0,54mL/min) uma vez que o fluxo salivar estimulado normal varia entre 1,0 e 3,0 mL/min³⁰. Doods *et al*⁴⁴ por sua vez, não observaram diferenças estatisticamente significativas entre diabéticos tipo 2, hipertensos e o grupo controle, ao avaliarem a secreção estimulada do fluxo salivar da parótida e o fluxo total não estimulado. Porém, observaram fluxo salivar estimulado e não estimulado das glândulas salivares submandibulares e sublinguais estatisticamente menor para os diabéticos tipo 2. Aydin⁴³ ao comparar diabéticos obesos e não obesos tipo 2 e indivíduos saudáveis, não mostrou diferenças estatísticas para o fluxo salivar não estimulado. Panchbhai *et al*⁴⁵ também não encontraram diferenças para o fluxo salivar não estimulado entre diabéticos tipo 2 controlados e não controlados e não diabéticos. Por outro lado, Mata *et al*⁴⁶, avaliaram pacientes diabéticos tipo 1, tipo 2 e grupo controle e observaram um fluxo salivar estimulado e não estimulado estatisticamente menor para os diabéticos em relação ao grupo controle. Em 2006, Bezerra Junior¹⁴ ao comparar um grupo de indivíduos com periodontite crônica com um grupo controle não encontrou diferenças estatisticamente significativas para o fluxo salivar estimulado, indicando que o volume de secreção das glândulas salivares não sofreu influência desta doença. A relativa inconsistência dos variados resultados encontrados na literatura podem ser atribuídos ao tempo de diagnóstico do diabetes mellitus, idade e métodos diferentes de coleta salivar (estimulada ou repouso). Apesar de Yeh *et al*⁴⁷ terem relatado em seu estudo que o fluxo salivar reduz com o aumento da idade, Doods *et al*⁴⁴, utilizando indivíduos da mesma amostra do estudo citado anteriormente apresentaram média de idade para os diabéticos tipo 2 variando entre 61 e 64 anos e para o controle 55 anos, ao passo que no presente estudo, apesar de não terem sido coletados dados em relação ao tempo de diagnóstico do diabetes mellitus, foram utilizados indivíduos mais jovens tanto para o grupo controle (Med idade G4=31) como para os diabéticos (Med idade G1 = 46; Med idade G2 = 52), além destes não terem apresentado complicações crônicas avançadas do diabetes como as neuropatias, reduzindo assim os vieses representados por estas variáveis. Além disso, Panchbhai *et al*⁴⁵ não encontraram correlações significativas entre a duração do diabetes mellitus e fluxo salivar.

Tentou-se elucidar a relação do fluxo salivar com a produção dos CSV, já que uma redução na capacidade de secreção poderia favorecer o acúmulo bacteriano, principalmente na superfície do dorso da língua^{4,35}. Koshimune *et al*³⁵ apesar de não

encontrarem correlação significativa entre o fluxo salivar e a halitose, concluíram em seus estudos que uma extrema redução do fluxo salivar não estimulado associado à saburra lingual e condições periodontais ruins pode ser um fator de risco para a halitose. No presente estudo também não foi notada correlação significativa entre as concentrações de CSV e o fluxo salivar, mesmo verificando que os pacientes com maior saburra lingual e maiores valores de CSV foram os que apresentaram menor fluxo salivar, sem verificar significância estatística nessas comparações.

A composição salivar humana também tem sido motivo de diversos relatos na literatura^{13,14,44,45,46}. As proteínas são componentes salivares importantes para a proteção de estruturas bucais ao mesmo tempo em que funcionam como receptoras para a adesão bacteriana, além de serem fontes de nutrientes para alguns microrganismos específicos em especial os produtores de CSV^{5,12}. Neste trabalho mostrou-se que os grupos de indivíduos diabéticos com e sem periodontite crônica severa apresentaram maiores concentrações de proteínas totais estatisticamente significativas em relação ao grupo controle, indicando a maior influência do diabetes mellitus tipo 2 neste parâmetro. Estes resultados são acordados com Doods *et al*⁴⁴ e Mata *et al*⁴⁶ em relação apenas aos indivíduos diabéticos, uma vez que estes verificaram maiores concentrações de proteínas totais salivares para saliva estimulada e não estimulada em indivíduos diabéticos tipo 1 e tipo 2 em relação aos controles. Por outro lado, em 2007, Aydin⁴³ não encontrou diferenças estatisticamente significativas em relação à concentração de proteínas totais na saliva não estimulada entre diabéticos obesos e não obesos e grupo controle. Da mesma forma, Panchbhai *et al*⁴⁵ também não encontraram diferenças estatísticas em relação a este parâmetro salivar entre o grupo controle e diabéticos tipo 1 e 2 controlados e não controlados. A maior concentração de proteínas totais salivares evidenciada nos indivíduos diabéticos no presente estudo pode ser dependente do seu fluxo salivar, uma vez que menor fluxo pressupõe uma redução de volume salivar, associado ao fato de ter sido verificada uma tendência de redução de fluxo nestes pacientes, sobretudo naqueles com periodontite crônica severa. Doods *et al*⁴⁴ sugeriram associação do aumento da proteínas totais salivares, tais como lactoferrina, mieloperoxidase e albumina em saliva estimulada, a uma infecção de baixo grau nas glândulas salivares de pacientes diabéticos levando a um aumento do extravasamento de proteínas séricas na secreção salivar. Além disso, é interessante notar que, apesar da

maior concentração de proteínas salivares, os indivíduos diabéticos apresentam maior susceptibilidade a infecções orais, como a doença periodontal, fato este justificado pela atividade antimicrobiana destes componentes poder estar prejudicada, sobretudo, pela sua ligação a outras proteínas modificadas pelo processo de glicação, presente tanto no sangue quanto nos tecidos dos indivíduos diabéticos⁴⁸.

A ureia é o principal produto do metabolismo de aminoácidos podendo indicar ação de bactérias gram-negativas proteolíticas na cavidade oral¹³. Como a maior parte dos periodontopatógenos são bactérias gram-negativas proteolíticas, é plausível esperar que indivíduos portadores de periodontite crônica apresentem maiores concentrações salivares de ureia. Isto foi evidenciado por Shützemberger *et al*¹³ e Bezerra Junior¹⁴ na medida em que verificaram concentrações de ureia superiores em indivíduos respectivamente portadores de periodontite crônica e portadores de pelo menos um sítio com PS >4mm em cada quadrante em relação a grupos controles. No presente estudo, a presença isolada da periodontite crônica não influenciou este parâmetro salivar, porém dentre os indivíduos portadores de periodontite crônica severa, a presença do diabetes mellitus corroborou para as maiores concentrações de ureia verificadas nestes indivíduos em relação aqueles não diabéticos, com diferenças estatisticamente significativas. Nos pacientes diabéticos o estado de resistência insulínica mimetiza um catabolismo perene nesses indivíduos, de modo que esta contribui para a proteólise para que haja a produção de glicose a partir de aminoácidos (gliconeoglicogênese). Como a ureia é o principal metabólito decorrente da degradação proteica e de aminoácidos, é plausível se esperar o aumento deste metabólito nesta patologia.

Apesar da verificação de maiores concentrações de ureia nos diabéticos, o pH salivar não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, apresentando valores relativos à normalidade. Diferentemente, Shützemberger *et al*¹³ e Bezerra Junior¹⁴ verificaram pH superiores em indivíduos respectivamente portadores de periodontite crônica (pH=8,1± 0,62) e portadores de pelo menos um sítio com PS >4mm em cada quadrante (pH=7,71 ± 0,43 p<0,05) em relação a grupos controles porém, observa-se que os resultados de Bezerra Junior¹⁴ refletem valores de pH próximos a normalidade e aos valores do presente estudo, questionando-se a sua relevância clínica.

Precipitados de cristais de cálcio e fosfato quando presentes na cavidade oral facilitam a mineralização do biofilme dentário e consequente formação do cálculo dentário¹³. Neste estudo, notou-se que os pacientes diabéticos apresentaram concentração salivar de cálcio menor que aqueles não diabéticos independente da ocorrência de periodontite. Opostamente, Mata *et al*⁴⁶ verificaram concentrações superiores de cálcio salivar em indivíduos diabéticos tipo 1 e 2 em relação aos não diabéticos. Schützensberger *et al*¹³ encontraram valores de cálcio mais elevados nos grupos com periodontite, diferentemente deste estudo que não apresentou diferença estatística entre os indivíduos com periodontite crônica severa e sem periodontite, indicando ser o diabetes fator primordial para elevação deste composto salivar. Ao analisar a concentração do fosfato na saliva dos voluntários, o presente estudo mostrou que a presença isolada do diabetes mellitus ou da periodontite crônica severa está associada com a maior concentração de fosfato na saliva dos pacientes avaliados, não havendo efeitos sinérgicos destas patologias sobre este composto. Como esses parâmetros, cálcio e fosfato, estão envolvidos com o processo de desmineralização e remineralização do esmalte dentário, bem como na formação de cálculo dental, verifica-se que a influência tanto do diabetes mellitus como da periodontite crônica severa nestes parâmetros pode contribuir para uma pior condição oral e qualidade de vida nestes indivíduos.

Devido à inconsistência da evidência científica aos dados estudados, novos estudos são necessários para elucidação, sobretudo, dos mecanismos pelos quais o diabetes mellitus e a periodontite crônica isoladamente ou em conjunto possam influenciar a halitose, bem como os parâmetros salivares nestes indivíduos, prejudicando sua condição oral e qualidade de vida.

10.CONCLUSÕES

Dentro das limitações do presente estudo pode-se concluir:

- O diabetes mellitus e a periodontite crônica severa não demonstraram influência na halitose.
- A presença do diabetes ou da periodontite crônica severa pode influenciar na quantidade de saburra lingual, não havendo sinergismo destas patologias sobre

este parâmetro. Este ainda apresentou correlação positiva com os parâmetros clínicos periodontais e concentrações de CSV, sugerindo seu importante papel na produção destes compostos e consequentemente na halitose.

- O fluxo salivar e o pH não influenciaram na halitose.
- O diabetes mellitus favoreceu a maior concentração de proteínas totais independente da presença de periodontite crônica severa nos indivíduos avaliados.
- Apenas em pacientes com periodontite crônica severa o diabetes mellitus favoreceu a maior concentração de ureia nos indivíduos avaliados.
- Pacientes diabéticos apresentaram concentração salivar de cálcio menor do que aqueles não diabéticos independente da ocorrência de periodontite crônica severa.
- A presença isolada do diabetes mellitus ou da periodontite crônica severa está associada com a maior concentração de fosfato na saliva dos pacientes avaliados, não havendo efeitos sinérgicos destas patologias sobre este composto.

ABSTRACT

Halitosis is associated with the presence of sulfur compounds produced by Gram-negative anaerobic and periodontitis is related to inflammation and the presence of these microorganisms. The objective of this study was to evaluate the occurrence of halitosis and changes in salivary parameters in subjects with or without type 2 diabetes mellitus, with or without severe chronic periodontitis. Patients of both genders were screened, with the following characteristics: G1-16 patients with diabetes mellitus with severe chronic periodontitis, G2-11 patients with diabetes mellitus without periodontitis, G3-14 non-diabetic patients with severe chronic periodontitis and G4-15 nondiabetic patients without periodontitis. We performed physical examinations and laboratory as well as analysis of tongue coating, halitometry (Halimeter ®) and salivary parameters. There were no statistical differences between groups in relation to the malodor, the salivary flow and buffer capacity ($p < 0.95$, $p < 0.06$ and $p < 0.318$). For tongue coating groups 1, 2 and 3 had values higher than group 4 ($p < 0.0001$). There were significant positive correlations between periodontal parameters and volatile sulfur compounds (VSC) as well as the presence of tongue coating. The urea and total protein values were higher in diabetics ($p < 0.018$ and $p < 0.001$), while calcium values were lower in diabetics ($p < 0.0001$) and higher for the phosphate groups 1, 2 and 3 ($p < 0, 0001$). Diabetes and periodontitis had no effect on halitosis. Diabetes and / or influence the presence of periodontitis coating and this was correlated with periodontal parameters and CSV. O salivary parameters showed no influence on halitosis.

Keywords: halitosis, diabetes mellitus, chronic periodontitis

REFERÊNCIAS

1. Attia EL, Marshal KG, Halitosis. *CMA Journal* 1982;126:1281-1285.
2. Rosenberg M. Clinical Assesement of bad breath: Current Concepts. *JADA* 1996;127:475-482.
3. Tangerman A, Winkel EG. Intra- and extra-oral halitosis: finding of a new form of extra-oral blood-borne halitosis caused by dimethyl sulphide. *J Clin Periodontol* 2007;34:748-755.
4. Negrato CA, Tárzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010;2:1-11.
5. Tonzetich J. Production and origin of oral malodor: A review of mechanisms and methods of analysis. *J periodontol* 1977;48(1):13-20.S.
6. Awano S, Koshimune S, Kurihara E, Gohara K, Sakai A, Soh I et al, The assessment of methyl mercaptan, an important clinical marker for the diagnosis of oral malodor. *Journal of Dentistry* 2004;3 555–559
7. Donaldson AC, McKenzie D, Riggio MP, Hodge PJ, Rolph H, Flanagan A, Bagg J Microbiological culture analysis of the tongue anaerobic microflora in subjects with and without halitosis. *Oral Diseases* 2005;II Suppl I:61-63.
8. Yaegaki K, Sanada K. Volatile sulfur compounds in mouth air from clinically healthy subjects and patients with periodontal disease. *J Periodont Res* 1992;27:233-238.
9. Perry A, Ratcliff PA, Johnson PW. The Relationship between oral malodor, gingivitis, and periodontitis. A Review. *J Periodontol* 1999;70:485-89.
10. Takeuchi H, Machigashira M, Yamashita D, Kozono S, Nakajima Y, Miyamoto M, Takeuchi N *et al.* The association of periodontal disease with oral malodor in a Japanese population. *Oral Disease* 2010;16:702-6
11. Ng W, Tonzetich J Effect of Hydrogen Sulfide and Methyl Mercaptan on the Permeability of Oral Mucosa. *J Dent Res* 1984;63(7):994-97
12. Sopapornamorn P, Ueno M, Shinada K, Yanagishita M, Kawaguchi Y Relationship between total salivary protein content and volatile sulfur compounds levels in malodor patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:655-60

13. Schützemberger ME, Souza RT, Petrcci RE, Naval Machado M, Papalexiou V, Brancher JA. Análise bioquímica do fluido salivar de indivíduos portadores de doença periodontal. *Revista Sul-Brasileira de Odontologia* 2007;4(1)46-52.
14. Bezerra Junior AA. Avaliação de parâmetros salivares em pacientes portadores de doença periodontal[Dissertação].Taubaté(SP):Universidade de Taubaté;2006.
15. Mealey BL, Oates TW; American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006; 77(8):1289-303
16. Tunes RS, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho GR. Impact of periodontitis on the diabetes – Related inflammatory status. *J Can Dent Assoc* 2010;76:29-35.
17. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H.Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004 May;27(5):1047-53.
18. Ueno M, Shinada K, Yanagisawa T, Mori C, Yokoyama S, Furukawa S, Kawaguchi Y. Clinical oral malodor measurement with a portable sulfide monitor. *Oral Diseases* 2008;14:264-69.
19. Murata T,Yamaga T,Lida T, Miyazaki H. Classification and examination of halitosis.*Int Dent Jou* 2002;52:181-86.
20. Van de Broek AMWT, Freenstra L, Baat C. A review of the current literature on aetiology and measurement methods of halitosis. *Journa l of dentistry* 2007;35: 627-635.
21. Rosenberg M, Kulkarni GV, Bosy A, McCulloch CAG. Reproducibility and Sensitivity of Oral Malodor Measurements with a Portable Sulphide Monitor. *J Dent Res* 1991a;70(11):1436-1440.
22. Calil C, Liberato FL, Pereira AC, de Castro Meneghim M, Goodson JM, Groppo. The Relationship between volatile sulphur compounds,tounge coating and periodontal disease. *International Journal of Dental Hygiene* 2009;7:251-255.
23. Rosenberg M, Seption I, Eli I, Bar-Ness R, Gelernter I, Brenner S *et al.* Halitosis Measurement by an Industrial Sulphide Monitor. *J Periodontol* 1991b;62:487-489.

24. Kim D-J, Lee J-Y, Kho H-S, Chung J-W, Park H-K, Kim Y-K. A new Organoleptic Testing Method for Evaluating Halitosis. *J Periodontol* 2009;80:93-97.
25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:S13-S61.
26. Wennström JL, Newman HN, MacNeill SR, Killooy WJ, Griffiths GS, Gillam DG et al. Utilisation of locally delivered doxycycline in non-surgical treatment of chronic periodontitis. A comparative multi-centre trial of 2 treatment approaches. *J Clin Periodontol*. 2001;28(8):753-61.
27. Armitage GC. Development of a classification System for Periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999; 4:1-6.
28. O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JR. The plaque control record. *J periodontol* 1972;43 (1):38.
29. Oho T, Yoshida Y, Shimazaki Y, Yamashita Y, Koga T. Characteristics of patients complaining of halitosis and the usefulness of gas chromatography for diagnosing halitosis. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:531-534.
30. Krasse B. Risco de cáries, 2ªed São Paulo 1988
31. Thylstrup A, Fejerskov O. *Cariologia clínica*. São Paulo: Santos;1994;23-26.
32. Khader, Y; Khassawneh, B; Obeidat, B; Hammad, M; El-Salem, K; Bawadi, H; et al. Periodontal Status with Metabolic Syndrome Compared to Those Without Metabolic Syndrome. *J Periodontol* 2008;70(11):2048-53.
33. Alberti K, Robert F, Eckel M, Scott F, Grundy M, Paul M. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Journal of the American Heart Association* 2009; 120: 1640-1645
34. Tsai CC, Chou HH, Wu TL, Young YH, Ho KY, Wu YM *et al.*. The levels of volatile sulfur compounds in mouth air from patients with chronic periodontitis. *J Periodont Res*2008;43:186-93.
35. Koshimune S, Awano S, Gohara K, Kurihara E, Ansai T, Takehara T Low salivary flow and volatile sulfur compounds in mouth air. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:38-41

36. Sopapornamorn P, Ueno M, Shinada K, Vachirarojpisan T, Kawaguchi Y. Clinical Application of a VSCs Monitor for Oral Malodour Assessment Oral Health Prev Dent 2006; 4: 91-97.
37. Kamaraj DR, Bhushan KS, Laxman VK, Mathew J. Detection of odoriferous subgingival and tongue microbiota in diabetic and nondiabetic patients with oral malodor using polymerase chain reaction. Indian J Dent Res. 2011;22(2):260-5.
38. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care. 1993;16(1):329-34.
39. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the U.S. adult population. Community Dent Oral Epidemiol. 2002;30:182-92.
40. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. J Periodontol. 2008; 79: 1527-34.
41. Figueredo LC, Rosetti EP, Marcantonio Jr. E, Marcantonio RAC, Salvador SL. The relationship of malodor in patients with or without periodontal disease. J Periodontol 2002;73:1338-42.
42. Al-Zahrani MS, Zawawi KH, Austah ON, Al-Ghamdi HS. Self Reported Halitosis in Relation to Glycated Hemoglobin Level in Diabetic Patients. The Open Dentistry Journal 2011; 5:154-157.
43. Aydin S. A Comparison of Ghrelin, Glucose, Alpha-amylase and Protein Levels in Saliva from Diabetics. Journal of Biochemistry and Molecular Biology 2007;40(1):29-35.
44. Dodds MWJ, Yeh C-K, Johnson DA. Salivary alterations in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and hypertension. Community Dent Oral Epidemiol 2000;28:373-81.
45. Panchbhai AS, Degwekar SS, Bhowte RR. Estimation of salivary glucose, salivary amylase, salivary total protein and salivary flow rate in diabetics in India. Journal of Oral Science 2010;52(3):359-68.
46. Mata AD, Marques D, Rocha S, Francisco H, Santos C, Mesquita MF, Singh Jaipaul. Effects of diabetes mellitus on salivary secretion and its composition in the human. Moll Cell Bioch 2004;22:20-25.
47. Yeh C-K, Johnson DA, Dodds MWJ. Impact of aging on human salivary gland function: a community-based study. Aging 1998;10:421-28

48. Li YM. Glycation ligand binding motif in lactoferrin. Implications in diabetic infection. *Adv Exp Med Biol.* 1998;443:57-63

APÊNDICE I

Mestrado em Odontologia

Título : Avaliação da halitose em indivíduos diabéticos com periodontite crônica

Discente: Camila Barreto dos S Tolomei

Orientador: Profª Drª Roberta Tunes

FICHA CLÍNICA

Nome: _____ GRUPO ____ Paciente nº _____

Data ____/____/____ RG _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Data de nascimento ____ \ ____ \ ____

Sexo: _____ Profissão _____

Grupo de pesquisa:

- 1- Diabético tipo 2 com periodontite crônica severa ()
- 2- Diabético tipo 2 sem periodontite ()
- 3- Não diabético com periodontite crônica severa ()
- 4- Não diabético sem periodontite ()

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Tabagista

Gravidez

Portador de outra doença sistêmicas :

Trato respiratório (asma, sinusite)

Doenças hepáticas

Doenças renais

Trato gastrointestinal

Doenças infecto-imunológicas HIV , HTLV, tuberculose, pneumonias

Síndrome Sjögrens

Fez uso de antibiótico no último mês?

Fez terapia periodontal nos últimos 3 meses?

Uso de Prótese

Menos de 15 dentes

DADOS LABORATORIAIS

Glicemia jejum Valor _____ Data _____

Glicemia pós-prandial Valor _____ Data _____

HbA1c Valor _____ Data _____

Triglicérides Valor _____ Data _____

Colesterol HDL Valor _____ Data _____

Colesterol LDL Valor _____ Data _____

Colesterol VLDL Valor _____ Data _____

AVALIAÇÃO PERIODONTAL
Controle de biofilme dentário (índice de placa visível)

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
															V	
															P	
															L	
															V	
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

Total de sítios: ____ (100%); sítios com placa: ____ (____%) Data:

Sangramento à sondagem

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
															V	
															P	
															L	
															V	
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

Total de sítios: ____ (100%); sítios c/ sangramento: ____ (____%) Data:

Profundidade de sondagem (PS), recessão (R), lesão de furca (F), mobilidade (M)

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28																																																																																																																																																																																																																																		
<table border="1"> <tr> <td> </td><td> </td><td>PS</td><td rowspan="3">V</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td>R</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>F/M</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td>PS</td><td rowspan="3">P</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td>R</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>F/M</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td>PS</td><td rowspan="3">V</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td>R</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>F/M</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td>PS</td><td rowspan="3">L</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td>R</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>F/M</td> </tr> <tr> <td>48</td><td>47</td><td>46</td><td>45</td><td>44</td><td>43</td><td>42</td><td>41</td><td>31</td><td>32</td><td>33</td><td>34</td><td>35</td><td>36</td><td>37</td><td>38</td><td></td><td></td> </tr> </table>																																PS	V																	R																	F/M																	PS	P																	R																	F/M																	PS	V																	R																	F/M																	PS	L																	R																	F/M	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38		
																PS	V																																																																																																																																																																																																																																
																R																																																																																																																																																																																																																																	
																F/M																																																																																																																																																																																																																																	
																PS	P																																																																																																																																																																																																																																
																R																																																																																																																																																																																																																																	
																F/M																																																																																																																																																																																																																																	
																PS	V																																																																																																																																																																																																																																
																R																																																																																																																																																																																																																																	
																F/M																																																																																																																																																																																																																																	
																PS	L																																																																																																																																																																																																																																
																R																																																																																																																																																																																																																																	
																F/M																																																																																																																																																																																																																																	
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38																																																																																																																																																																																																																																		

Diagnóstico:

Data:

EXAME FÍSICO

Peso _____ Altura _____ IMC _____
 Circunferência abdominal _____ cm
 P.A. _____ mm/Hg FC (Pulso Radial): _____ bpm
 FR: _____ ipm Temp. _____ °C

SIALOMETRIA

Fluxo estimulado _____ mL/min
 Capacidade tampão _____

BIOQUÍMICA DA SALIVA

Dosagem uréia _____ mg/dL
 Dosagem Cálcio _____ mg/dL
 Dosagem proteínas totais _____ g/dL
 Dosagem fosfato _____ mg/dL

ANÁLISE DA SABURRA LINGUAL

- () 0 Ausência de saburra lingual,
 () 1 Presença de saburra lingual em menos de 1/3 do dorso da língua
 () 2 Presença de saburra lingual entre 1/3 e 2/3 do dorso da língua
 () 3 Presença de saburra lingual em mais de 2/3 da língua

HALITOMETRIA

Halímetro : _____ ppb
 _____ ppb
 _____ ppb
 Média: _____ ppb

QUESTIONÁRIOS

História Médica

- 1- Já sofreu alguma doença infecciosa, como Tuberculose, bronquite, sinusite ou rinite? () Sim () Não
 Se sim, por favor, qual? Há quanto tempo? _____
- 2- Já sofreu ou sofre algum problema nos rins, fígado ou estômago?
 () Sim () Não
 Se sim, por favor, qual? Há quanto tempo? _____
- 3- Tem alguma alergia?

() Sim () Não

Se sim, por favor, a que? _____

4- Está fazendo uso de algum medicamento?

() Sim () Não

Se sim, por favor, qual? _____

História Dental

1- Quando foi sua última visita ao dentista? _____

2- Qual a última vez aproximadamente que fez limpeza? _____

3- Qual a frequência que vai ao dentista

() Quando sente dor () Às vezes () Regularmente

Questionário sobre Halitose

1- Tem sensação de boca seca? () Sim () Não

Se sim, quando? _____

2- Você sente que respira pela boca quando está dormindo? () Sim () Não

3- Quantas vezes por dia ingere líquidos? _____

Quantas xícaras de café ingere por dia? _____

Quanto de bebida alcoólica bebe por dia? _____

4- Você pula as refeições? () Sim () Não

5- Você utiliza alho, cebola ou especiarias na sua alimentação? () Sim () Não

6- Você sente gosto ruim na boca? () Sim () Não

Se sim, quando? _____

7- Qual horário do dia que você sente o hálito pior?

() Ao acordar () Quando está cansado

() Quando está com fome () Pela manhã

() Quando está com sede () À tarde

() O dia inteiro () Durante o trabalho

() Quando está falando com outra pessoa () Outro _____

8- Alguma pessoa comentou com você em relação ao mau hálito?

() Sim () Não

Se sim, quem? _____

9- Quantas vezes esta pessoa falou com você? _____

- 10- Desde quando? _____ (anos, meses, semanas atrás)
- 11- Como esta pessoa descreve o seu hálito?
() Leve () Moderado () Forte () Muito forte
- 12- Qual sua opinião em relação ao seu hálito?
() Leve () Moderado () Forte () Muito forte
- 13- Seu hálito influencia negativamente em:
Seu trabalho () Sim () Não
Sua vida particular () Sim () Não
- 14- Sua halitose levou você a consultar:
() Seu dentista () Seu médico da família () Um especialista
- 15- Como você define sua vida profissional?
() Fácil de lidar () Muito ocupado
() Ocasionalmente ocupado () Extremamente ocupado
- 16- Você já tratou sua halitose alguma vez? () Sim () Não
- 17- Você já tratou ou está tratando algum problema gengival? () Sim () Não
- 18- Você faz tratamento regularmente com dentista? () Sim () Não
- 19- Quantas vezes ao dia você escova os dentes? _____
- 20- O que você utiliza para higienizar os dentes?
() Escova interdental () Fio Dental () Bochechos
- 21- Você higieniza sua língua? () Sim () Não
Se sim, com o que? _____
- 22- Gostaria de mencionar mais alguma coisa em relação a sua halitose? _____

- 23- () Etilista Tipo: _____
Período: _____
Nº. de vezes/dia: _____

Uso atual de medicação: () Não () Sim Especifique: _____				
Indicação	Substância	Nome Comercial	Posologia	Período
Cardiopatas				
Anticoagulantes				
Hipertensão				
Diabetes				
Corticóides				
Quimioterápicos				
Tranqüilizantes				
Antidepressivos				
Reumatismo				
Anticoncepcionais				
Outros				

EXAME SALIVAR

1. Data da última consulta odontológica: _____

2. Quantas vezes escova os dentes por dia? _____

3. Faz uso do fio dental? () Não () Sim

Quantas vezes/dia: _____ Qual: _____

4. Uso de antissépticos bucais? () Não () Sim

Quantas vezes/dia: _____

Obs:

Avaliação das condições de saúde bucal

5. Você sente a boca seca? () Não () Sim

Quando: () Manhã () Tarde () Noite

Período: _____

6. Geralmente sua boca apresenta:

() Ardência

Sal								
Manteiga/margarina								
Leite								
Iogurte/derivados								
Pão								
Batatas								
Legumes								
Raízes(ex.cenoura)								
Verduras								
Frutas								
Mingaus								
Macarrão								
Arroz								
Feijão								
Farinha								
Carnes								
Peixes								
Ovos								
Fígado								
Embutidos (Linguiça)								
Frituras								

Doces								
Bolos,biscoitos								
Refrigerantes								
Sucos								
Chocolates								
Balas e pastilhas								
Café com açúcar								
Chá com açúcar								
Leite com açúcar								
Molhos (Catch up)								

APÊNDICE II

Comitê de Ética em pesquisa em seres humanos(CEP)
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: Avaliação da halitose em diabéticos tipo 2 com periodontite crônica
Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

O Sr (a) está sendo convidado para participar da pesquisa “Avaliação da halitose em diabéticos tipo 2 com periodontite crônica” com objetivo de verificar se existe relação entre mau hálito, o diabetes e a doença periodontal. Esse tema é importante, pois o mau hálito é uma condição comum e este estudo pretende auxiliar na descoberta de mais uma inter-relação para facilitar o seu diagnóstico e tratamento. O estudo será realizado na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Cada participante deste trabalho fornecerá seus dados referentes à identificação, saúde geral e bucal, e permitirá que sejam realizados exames dos dentes e da gengiva. Nós garantimos que seus dados serão mantidos sob sigilo e não serão expostos ao público. Este estudo será realizado da seguinte forma: Os participantes serão agendados para primeira consulta para receber as orientações, preenchimento da ficha clínica com dados laboratoriais, físicos. As orientações serão dadas verbalmente e por escrito em relação à alimentação, uso de bebidas alcoólicas, perfumes, desodorantes e higiene oral. Na segunda consulta será realizado um exame visual da língua, o teste do hálito e avaliação da saliva. A avaliação do hálito será realizada de duas maneiras: a primeira com um aparelho portátil, no qual será introduzido um canudo descartável na boca e o aparelho irá aspirar o ar e registrar uma medida no seu visor e a segunda o examinador ficará numa distância de 10 cm da boca do participante para sentir o hálito do mesmo. A saliva também será coletada, o participante utilizará uma pastilha de parafina, sem gosto para estimular o fluxo salivar que em seguida será coletado em copo descartável onde será medida a quantidade da mesma sendo encaminhado ao laboratório para análise bioquímica. Não será necessário afastamento do trabalho. Os participantes receberão tratamento para halitose e doença periodontal quando diagnosticado e acompanhamento. Os resultados desta pesquisa serão divulgados em congressos e revistas científicas. Os pesquisadores garantem guardar sigilo em relação à identidade dos participantes e estes têm a garantia de esclarecimento em relação a qualquer dúvida, antes e durante o curso da pesquisa, estando livres para recusar-se a participar da pesquisa, assim como retirar este consentimento a qualquer momento, sem penalização ou prejuízo ao seu cuidado. Não haverá remuneração aos participantes.

Se houver qualquer necessidade contatar Dra. Camila Barreto (73-88229881) e Prof^ª. Dr^ª.Roberta Tunes: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Av. Silveira Martins, 3386, Cabula. CEP:41.150-100, Salvador-BA. Tel (71) 3257-8200. Fax: (71) 3257-8230 Este termo é composto de duas vias de igual conteúdo, sendo a primeira para arquivamento pelo pesquisador e a segunda para o paciente ou seu representante legal.

Eu,.....dou meu consentimento para participar desta pesquisa, após ter lido, recebido esclarecimentos e compreendido.

Salvador, ____/____/

Assinatura do participante

Pesquisadores Responsáveis



Assinatura da testemunha
impressão digital

Local para

Em caso de dúvida ou denúncia contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Av. D. João VI, 274 – Brotas - CEP. 40.285-01- Salvador-BA. Tel.:(71) 2101-1900