



Curso de Mestrado em Ciências Odontológicas

HELGA CAVALINI MIRANDA MORATELLI

**AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR DE
PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 PORTADORES DE
DOENÇA PERIODONTAL**

BARRETOS

2014



HELGA CAVALINI MIRANDA MORATELLI

**AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR DE
PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 PORTADORES DE
DOENÇA PERIODONTAL**

Dissertação apresentada ao Curso de
Mestrado em Ciências Odontológicas do
Centro Universitário da Fundação
Educativa de Barretos, para obtenção do
título de Mestre em Periodontia.

Orientador: Profa. Dra. Juliana Rico Pires

Co-orientador: Profa. Dra. Elizângela Partata Zuza

BARRETOS

2014

Catálogo na Publicação (CIP)

Moratelli, Helga Cavalini Miranda

Avaliação do risco cardiovascular de pacientes diabéticos Tipo 2 portadores de doença periodontal/Helga Cavalini Miranda Moratelli.

Barretos: [s.n.], 2014

46 f.; 30 cm

Dissertação (Mestrado) – Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, Curso de Mestrado em Ciências Odontológicas.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Juliana Rico Pires

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Elizangela Partata Zuza

1. Doença periodontal
2. Periodontite crônica
3. Diabetes Mellitus
4. Doenças cardiovasculares
5. Risco cardiovascular

DADOS CURRICULARES

HELGA CAVALINI MIRANDA MORATELLI

Nascimento	28 de dezembro de 1978, em Barretos, São Paulo, Brasil.
Filiação	Mário Augusto de Miranda Leila de Lourdes Cavalini Miranda
1997/ 2000	Curso de graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Barretos do Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos- SP.
2002/2003	Curso de Especialização em Saúde Pública pela FACINTER, Curitiba, PR.
2004	Curso de Atualização em Implantodontia pelo SINODONTO Cuiabá, MT.
2008/2010	Curso de Especialização em Implantodontia pela ABO, Cuiabá,MT
2011/2014	Curso de Mestrado em Ciências Odontológicas do Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos,SP .

DEDICATÓRIA

À DEUS, primeiramente, por ter me dado força durante esses dois anos de curso, a meio a tantas dificuldades de deslocamentos e ausências.

Ao meu esposo José Pedro que sempre me apoiou nas minhas decisões e esteve presente nas minhas conquistas e vitórias esses anos todos.

Ao meu querido filho Mateus, pela paciência nos momentos em que estive ausente e pelos momentos felizes juntos

A minha mãe Leila e meu pai Mário, pela confiança e motivação incondicional e que estiveram presente nos momentos mais difíceis da minha vida.

As minhas queridas irmãs Érika e Marcela e minha afilhada Maria Eduarda pelo amor e carinho.

“Cada pessoa que passa em nossa vida, passa sozinha, é porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra! Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha e não nos deixa só porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova de que as pessoas não se encontram por acaso.”

Charles Chaplin

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha orientadora desse trabalho, Prof^a. Dr^a. Juliana Rico Pires, que me acolheu com muito carinho, sinto-me honrada por tê-la como orientadora. Obrigada por me permitir estar ao seu lado durante a realização deste projeto, pela disposição, atenção, paciência e amizade.

À minha co-orientadora, Prof^a. Dr^a. Elizangela Partata Zuza, que foi minha colega de graduação e me acolheu no mestrado.

Meus sinceros agradecimentos, Prof^a. Dr^a. Sabrina Luzia Caetano pela participação na elaboração e na análise estatística da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Benedicto Egbert Corrêa Toledo, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, a quem respeito muito pela lição de vida e perseverança.

Aos Profs. Doutores Fernando Salimon Ribeiro e Ana Emília Faria Pontes que sempre estiveram a disposição para minhas perguntas diárias, meu agradecimento especial pelo meu enriquecimento clínico e teórico.

À Prof^a Dr^a Patricia Helena Rodrigues de Souza, professora do Curso de Graduação em Odontologia, Área de Periodontia da Faculdade Educacional de Barretos (UNIFEB) que sempre me apoiou na graduação e não foi diferente no mestrado.

AGRADECIMENTOS

Ao Reitor do Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos Prof. Dr. Reginaldo da Silva e a Pró-Reitora de Pós-Graduação e Pesquisa Prof^a. Dr^a. Fernanda Scarmato de Rosa.

A todos os demais Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas: Celso Eduardo Sakakura, Élcio Marcantonio Jr, Raphael Carlos Comelli Lia, Felipe Leite Coletti, Alex Tadeu Martins, Patrícia Amoroso de Andrade, Fábio Luiz Ferreira Scanavinno.

A todos os colegas da pós- graduação, já que sem vocês não teria sido tão bom, em especial a Luciana e a Laura.

A nossa querida secretária Sonia, pela atenção e dedicação quando solicitada.

A todos os Funcionários da Clínica de Odontologia da UNIFEB pela competência, dedicação e dignidade com a qual exercem seu trabalho.

A todos que direta e indiretamente, colaboraram na execução deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	09
LISTA DE TABELAS.....	10
RESUMO.....	11
ABSTRACT.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. PROPOSIÇÃO.....	14
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	15
4. RESULTADO.....	18
5. DISCUSSÃO.....	21
6. CONCLUSÃO.....	25
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
8. ANEXOS	29
Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética	29
Anexo 2 – Tabela de Avaliação de Risco de Evento Coronariano	30
Anexo 3 – Artigo de Revisão da Literatura	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DCV: Doença cardiovascular

DM: Diabetes Mellitus

HDL: lipoproteína de alta densidade

LDL: lipoproteína de baixa densidade

IPV: Índice de placa visível

ISG: Índice de sangramento gengival

PS: Profundidade de sondagem

NIC: Nível de inserção clínico

SS: Sangramento à sondagem.

DP: Doença periodontal

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PAD: Pressão Arterial Diastólica

Hbgl: Hemoglobina glicosilada

HDM-DP: Homens com diabetes mellitus com doença periodontal

MDM-DP: Mulheres com diabetes mellitus com doença periodontal

HDM-sDP: Homens com diabetes mellitus sem doença periodontal

MDM-sDP: Mulheres com diabetes mellitus sem doença periodontal

ANOVA: Teste de análise de variância

SCORE DE “Framingham”: Escore utilizado para avaliar o risco de uma pessoa ser acometida por angina e/ ou infarto do miocárdio e/ ou morrer de doença cardíaca em 10 anos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pontuação do Escore de Framingham

Tabela 2 – Dados demográficos e metabólicos dos pacientes incluídos no estudo.

Tabela 3 – Dados clínicos periodontais dos pacientes incluídos no estudo.

Tabela 4 - Risco cardiovascular em 10 anos segundo o Escore de Framingham.

RESUMO

Moratelli, H. C. M. Avaliação do risco cardiovascular de pacientes diabéticos Tipo 2 portadores de doença periodontal [Dissertação de Mestrado]. Barretos: Curso de Mestrado em Ciências Odontológicas da UNIFEB; 2014.

O objetivo deste estudo clínico foi avaliar a influência do Diabetes Mellitus (DM) e da doença periodontal no aumento do risco às Doenças Cardiovasculares (DCVs). Para tanto, pacientes portadores de Diabetes Mellitus foram avaliados nos seguintes quesitos: pressão arterial, dados demográficos e laboratoriais (colesterol total, lipoproteína de alta densidade – HDL e baixa densidade – LDL, triglicérides e glicemia) seguindo o Escore de “Framingham”, e parâmetros periodontais, tais como, Índice de Placa Visível (IPV), Índice de Sangramento Gengival (ISG), Sangramento à Sondagem (SS), Profundidade de Sondagem (PS) e Nível de Inserção Clínico (NIC). Participaram do estudo 56 indivíduos com DM portadores de doença periodontal, e 12 indivíduos sem doença periodontal. Houve similaridade entre os gêneros para os parâmetros periodontais: ISG, SS, PS \geq 4 mm e NIC \geq 4 mm no grupo com doença periodontal, entretanto, os índices periodontais analisados foram maiores no grupo com DP se comparado ao grupo sem DP, independente do gênero. Houve similaridade entre os gêneros para: idade, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada. O gênero feminino com DP apresentou nível sérico de colesterol total (218,0 \pm 25,0 mg/dL) maior que o gênero masculino com DP (168,0 \pm 18,3 mg/dL), e maior que os demais grupos. As mulheres apresentaram prevalência de tabagismo 16-17% menor que os homens. Homens com doença periodontal apresentaram risco de desenvolver doença cardiovascular duas vezes maior que as mulheres e quatro vezes maior que os pacientes sem doença periodontal. Conclui-se que o risco de evento arterial coronariano em 10 anos é maior em homens com diabetes do tipo 2 e doença periodontal. A associação das duas patologias em homens é considerada de médio risco às DCV.

Palavras-chave: Doença periodontal, periodontite crônica, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, risco cardiovascular.

ABSTRACT

Moratelli, H. C. M. Evaluation of the cardiovascular risk of type 2 diabetic patients with periodontal disease [Dissertação de Mestrado]. Barretos: Curso de Mestrado em Ciências Odontológicas da UNIFEB; 2014.

The objective of this clinical study is to evaluate the influence of diabetes mellitus and periodontal disease increased risk of Cardiovascular Diseases. For this purpose, patients with diabetes mellitus were evaluated on the following criteria: blood pressure, demographic and laboratory data (total cholesterol, high density lipoprotein - HDL and low density - LDL, triglycerides, glucose) second score "Framingham", and parameters periodontal such as Visible Plaque Index, gingival bleeding index, bleeding on probing, Probing Depth and Clinical Attachment Level. The study included 56 subjects diabetics with periodontal disease, and 12 subjects without periodontal disease. Some periodontal parameters was similar between genders, such as: ISG, SS, PS ≥ 4 mm and CAL ≥ 4 mm in the group with periodontal disease. However, analyzed the periodontal indices were higher in the group with PD compared to those without PD, independent of gender. It was observed similarity between genders for age, systolic blood pressure and diastolic, fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin. The females with PD showed levels of total serum cholesterol (218.0 ± 25.0 mg / dL) higher than males with PD (168.0 ± 18.3 mg / dL), and higher than the other groups. Women had smoking prevalence 16-17 % less than men. Men with periodontal disease had twice the risk of developing more than women and four times greater than patients without periodontal disease cardiovascular disease. It is concluded that the risk of coronary artery event in 10 years is higher in men with type 2 diabetes and periodontal disease. The association between the two diseases in men is considered a medium risk for CVD.

Key-words: Periodontal disease, chronic periodontitis, diabetes mellitus, cardiovascular disease, cardiovascular risk.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) podem ser consideradas como toda alteração que venha a modificar a hemodinâmica do sistema circulatório¹⁻² sendo responsáveis por 50% dos óbitos no Brasil¹. Dentre as doenças cardiovasculares, a aterosclerose tem-se mostrado como a doença mais prevalente³, caracterizando-se por placas ateromatosas ou ateroscleróticas que se depositam na parede arterial interna⁴.

Alguns fatores podem exacerbar o risco às DVCs, dentre eles podem-se destacar: a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), as dislipidemias, a hiperglicemia, a liberação de radicais livres decorrentes do tabagismo, etnia, fatores psicossociais, a hipertensão arterial, a história familiar prévia de DCV, o diabetes mellitus, as alterações genéticas, o sobrepeso e a obesidade, o sedentarismo, o aumento da proteína C-reativa, a hiper-homocisteinemia e a presença de microrganismos periodontopatogênicos⁵⁻⁶.

Considerando fatores de risco comuns à doença periodontal e às DCVs, alguns autores sugerem que a prevenção dos fatores de risco tem determinado menor morbidade e mortalidade aos pacientes^{5,7}. Atualmente, o Diabetes tem sido considerado importante fator de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, principalmente devido às alterações micro e macrovasculares³. Devido a periodontite também ser uma infecção crônica que produz uma resposta inflamatória local e sistêmica, não é surpreendente o grande número de estudos que tentam verificar a relação entre as doenças periodontais e as manifestações sistêmicas⁸.

PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo clínico foi avaliar a influência do diabetes e da doença periodontal como fatores de risco às doenças cardiovasculares.

MATERIAL E MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (005/09 – Anexo 1), foi realizado o recrutamento de pacientes portadores de diabetes da cidade de Barretos - SP e região.

Para participar do estudo, os pacientes deveriam apresentar idade entre 30 e 55 anos; história negativa de antibioticoterapia durante 6 meses e uso de anti-inflamatórios nos últimos 3 meses; não ter recebido tratamento periodontal nos últimos 6 meses; ser portador de Diabetes Mellitus do tipo 2 metabolicamente controlados, com bom controle, apresentando: glicemia em jejum de 126 a 140mg/dL e hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) de 6,5 a 7,0%; ou pobremente controlado, apresentando: glicemia em jejum de 140 a 200 mg/dL e hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) de 7,0 a 10%⁹.

Foram considerados pacientes de ambos os gêneros, sem distinção de raça ou cor, independente dos hábitos de higiene bucal ou alimentação e de classes sociais.

Exame Clínico Periodontal

O exame clínico periodontal foi realizado utilizando-se uma sonda milimetrada do tipo Williams (Hu-Friedy® PCPUNC – 15), espelho plano e pinça clínica, sob luz direta e em campo seco. A sondagem periodontal foi feita em 6 sítios por dente nas regiões: disto-vestibular, centro-vestibular, méso-vestibular, disto-lingual, centro-lingual e méso-lingual. Os parâmetros analisados foram: Índice de Placa Visível (IPV); Índice de Sangramento Gengival (ISG); Profundidade de Sondagem (PS); Nível de Inserção Clínico (NIC); Sangramento à Sondagem (SS)¹⁰, sendo considerados pacientes com doença periodontal os que apresentaram PS \geq 3 mm; NIC \geq 3mm e presença de SS.

Análise Laboratorial

As análises laboratoriais envolveram dosagem de: Triglicérides, Colesterol Total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Glicemia e Hemoglobina glicada.

Análise dos Indicadores de Risco Cardiovascular

Para avaliação dos indicadores de risco cardíaco, foram adotados os critérios propostos pelo Escore de Framingham¹¹. Após obtenção dos dados, foi calculado o valor percentual para todos os pacientes com relação ao risco de desenvolver DCV nos próximos dez anos (Anexo 2).

Para tanto, foi realizada a aferição da pressão sistólica e diastólica, de acordo com a IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Hipertensão¹², bem como preenchimento de um questionário específico para verificação do uso e frequência de tabagismo, prática de atividade física e a frequência da mesma. O conjunto desses dados, juntamente com os dados clínicos e laboratoriais foi processado pelo método de estratificação de risco cardíaco de Framingham¹¹(Tabela 1), por meio da somatória de valores pré-definidos, referente ao valor da intensidade do fator preditivo de risco de doença cardiovascular em 10 anos considerando: Idade, Pressão arterial sistólica, Colesterol total, HDL e Tabagismo (quantidade consumida no último mês). A partir de então, foi calculado um valor percentual para todos os pacientes do risco de desenvolver DAC nos próximos dez anos por meio da tabela do Escore de Framingham, ou seja: baixo (< 10%), médio (10% a < 20%) e alto risco ($\geq 20\%$)¹³.

Tabela 1: Pontuação do Escore de Framingham segundo o gênero.

Variáveis	Valores/ Intervalos	Homens	Mulheres
Idade (anos)	30-34	-1	-9
	35-39	0	-4
	40-44	1	0
	45-49	2	3
	50-54	3	6
	55-59	4	7
	60-64	5	8
	65-69	6	8
	70-74	7	8
	<160	-3	-2
Colesterol total (mg/dL)	160-199	0	0
	200-239	1	1
	240-279	2	1
	≥280	3	3
HDL	35	2	5
	35-44	1	2
	45-49	0	1
	50-59	0	0
	≥60	-1	-3
PAS* PAD** (mmHg)	<120 <80	0	-3
	120-129 80-84	0	0
	130-139 85-89	1	0
	140-159 90-99	2	2
	≥160 ≥100	3	3
Diabetes Mellitus	Sim	2	4
	Não	0	0
Tabagismo	Sim	2	2
	Não	0	0

*Pressão Arterial Sistólica; **Pressão Arterial Diastólica

RESULTADOS

Dados Demográficos e metabólicos

Foram triados 160 pacientes, entretanto, somente 68 destes retornaram com relatório médico e exames laboratoriais, para que pudessem ser feitos os exames da condição bucal. Dessa forma, participaram do estudo 56 indivíduos com DM portadores de doença periodontal, 34 mulheres (MDM-DP) e 22 homens (HDM-DP) com idade média de $50 \pm 8,1$ anos e $50,3 \pm 5,9$ anos, respectivamente. Participaram do estudo 12 indivíduos sem doença periodontal, sendo 7 mulheres (MDM-sDP) e 5 homens (HDM-sDP).

Os dados demográficos e metabólicos podem ser observados na Tabela 2. Diferenças significantes não foram detectadas com relação aos grupos quanto à idade, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), glicemia de jejum e hemoglobina glicada.

O grupo MDM-DP apresentou nível sérico de colesterol total ($218,0 \pm 25,0$ mg/dL) maior que o HDM-DP ($168,0 \pm 18,3$ mg/dL), e maior que os demais grupos. Ademais, o grupo MDM-DP apresentou níveis de HDL ($64,5 \pm 19,3$ mg/dL) maiores que o grupo HDM-DP ($47,0 \pm 2,7$ mg/dL) e que os demais grupos (tabela 2).

Tabela 2 – Dados demográficos e metabólicos dos pacientes incluídos no estudo.

Dados	GRUPOS			
	HDM-sDP (n=5)	HDM-DP (n=22)	MDM-sDP (n=7)	MDM-DP (n=34)
Idade	$52,0 \pm 11,0^a$	$50,3 \pm 5,9^a$	$53,2 \pm 12,4^a$	$50,0 \pm 8,1^a$
PAS (mmHg)	$141,0 \pm 19,0^a$	$130,0 \pm 15,0^a$	$138,0 \pm 12,6^a$	$130,0 \pm 15,0^a$
PAD (mmHg)	$73,0 \pm 13,0^a$	$82,2 \pm 6,8^a$	$75,5 \pm 8,0^a$	$81,4 \pm 5,1^a$
Colesterol total (mg/dL)	$147,0 \pm 17,4^a$	$168,0 \pm 18,3^a$	$174,0 \pm 11,4^a$	$218,0 \pm 15,0^b$
HDL (mg/dL)	$41,0 \pm 0,3^a$	$47,0 \pm 2,7^b$	$46,5 \pm 1,4^b$	$64,5 \pm 9,3^c$
Hbgl (mg/dL)	$7,0 \pm 0,7^a$	$6,9 \pm 0,6^a$	$7,0 \pm 0,5^a$	$8,0 \pm 2,8^a$
Tabagista %	$40,0^a$	$46,1^b$	$57,0^b$	$30,0^c$

^a Letras diferentes, nas linhas, significam existir diferença estatística entre os grupos (Teste ANOVA, $p \leq 0,05$). PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HDL: Lipoproteína de alta densidade; HbGL: Hemoglobina glicosilada.

Análise clínica periodontal

Os dados periodontais podem ser observados na Tabela 3. Diferenças significantes não foram detectadas entre os gêneros para os parâmetros periodontais ISG, SS, PS \geq 4 mm e NIC \geq 4 mm no grupo com doença periodontal, entretanto, os índices periodontais analisados foram maiores no grupo com doença periodontal se comparado ao grupo sem DP, independente do gênero.

Pode-se dizer que os pacientes do grupo HDM-DP apresentavam condição periodontal similar aos pacientes MDM-DP. Dessa forma, pode-se inferir que os grupos analisados eram pareados se considerarmos a condição clínica periodontal.

Tabela 3 – Dados clínicos periodontais dos pacientes incluídos no estudo.

Dados	GRUPOS			
	HDM-sDP (n=5)	HDM-DP (n=22)	MDM-sDP (n=7)	MDM-DP (n=34)
Nº Sítios	85 ^a	119 ^b	145 ^b	136 ^b
IPV (%)	46 \pm 6,0 ^a	87,5 \pm 6,2 ^b	51,0 \pm 10 ^a	73,8 \pm 10,8 ^b
ISG (%)	29,4 \pm 3,0 ^a	73,7 \pm 14,0 ^b	42,0 \pm 2 ^c	53,6 \pm 4,8 ^b
SS (%)	11,1 \pm 1,0 ^a	72,6 \pm 28,9 ^b	6,6 \pm 3 ^a	63,4 \pm 25,7 ^b
PS média (mm)	3,2 \pm 0,3 ^a	4,3 \pm 0,7 ^a	2,7 \pm 0,4 ^a	4,0 \pm 0,9 ^a
PS \geq 4-6 mm (%)	1,0 \pm 0,4 ^a	39,6 \pm 8,6 ^b	1,0 \pm 0,2 ^a	26,0 \pm 10,1 ^b
PS > 7 mm (%)	0 ^a	54,9 \pm 2,6 ^b	0 ^a	64,0 \pm 6,1 ^b
NIC média (mm)	2,0 \pm 0,4 ^a	5,0 \pm 1,0 ^b	1,9 \pm 1,1 ^a	4,5 \pm 0,8 ^b
NIC \geq 4-6mm (%)	4,7 \pm 0,4 ^a	47,5 \pm 11,9 ^b	6,0 \pm 0,5 ^a	55 \pm 13,1 ^b
NIC > 7 mm (%)	0 ^a	27,0 \pm 4,9 ^b	0,9 \pm 0,4 ^c	25 \pm 3,1 ^b

^a Letras diferentes, nas linhas, significam existir diferença estatística entre os grupos (Teste ANOVA, $p \leq 0,05$). IPV: índice de placa visível; ISG: índice de sangramento gengival; SS: sangramento à sondagem; PS: profundidade de sondagem; NIC: nível de inserção clínico.

Análise de Risco Cardiovascular

A análise de risco cardiovascular pode ser observado na Tabela 4. Os homens apresentaram risco de desenvolver doença arterial coronariana em 10 anos maior que o

risco encontrado nas mulheres. Sendo que os pacientes com doença periodontal apresentaram risco maior se comparado aos indivíduos sem doença periodontal.

Tabela 4 - Risco cardiovascular em 10 anos segundo o Escore de Framingham.

Risco Cardiovascular	GRUPOS			
	HDM-sDP (n=5)	MDM-sDP (n=7)	HDM-DP (n=22)	MDM-DP (n=34)
Somatória de pontos	5,4 ^a	5,5 ^a	8,1 ^b	9,5 ^b
Porcentagem de risco	8% ^a	4% ^b	16% ^c	8% ^a

^a Letras diferentes, nas linhas, significam existir diferença estatística entre os grupos (Teste ANOVA, $p \leq 0,05$).

DISCUSSÃO

No presente estudo, 60,2% dos pacientes diabéticos avaliados eram do gênero feminino, enquanto 39,8% eram do gênero masculino. Essa predominância de pacientes diabéticos do gênero feminino pode ser também observada em outro estudo, o qual encontrou proporção entre mulheres e homens de 44% e 32,5%, respectivamente¹⁴.

Considerando a presença do diabetes, os pacientes de todos os grupos, independente do gênero, apresentaram hemoglobina glicada (Hbgl) acima de 7%, evidenciando o pobre controle metabólico do diabetes. Em concordância, alguns estudos¹⁵⁻¹⁶, verificaram similaridade da taxa glicêmica entre os gêneros. Entretanto, no estudo de Pringle¹⁷, as mulheres apresentaram taxa glicêmica inferior ao dos homens. Ademais, no estudo de Wexler¹⁸, as mulheres alcançaram níveis de hemoglobina glicada e colesterol LDL menores que os homens, mesmo após tratamento metabólico do diabetes.

No estudo de Pinto & Moretto¹⁹, observou-se o predomínio de DM em ambos os gêneros, na faixa etária entre 50 e 70 anos. Um fato importante a ser explorado é o de que esta faixa etária é a mais vulnerável ao aparecimento de diabetes, dislipidemias e doenças cardiovasculares. No presente estudo, a faixa etária para ambos os gêneros foi entre 40 e 60 anos (tabela 4). Estando em concordância com o estudo realizado por Schaan²⁰, os quais observaram média de idade de 44 anos e adicionalmente, os autores, ressaltam que a alteração da homeostase glicêmica é diretamente proporcional ao aumento da idade, indicando que a tolerância à glicose vai diminuindo com o envelhecimento dos indivíduos.

Segundo alguns autores^{15, 21}, o pobre controle glicêmico, a duração da doença, alterações decorrentes do diabetes, como distúrbios vasculares e do metabolismo do colágeno, fatores genéticos e a idade dos pacientes são fatores correlacionados de maneira positiva com a severidade e prevalência da doença periodontal. Evidências sugerem existir correlação positiva entre diabetes mellitus e destruição periodontal, baseada no fato da perda de inserção periodontal ocorrer mais freqüentemente e em maior extensão em pacientes diabéticos não controlados. Esse fato é hipoteticamente justificado pela alta susceptibilidade a infecções⁷. Ademais, autores demonstram maior risco cardiovascular em pacientes diabéticos⁶.

O estado hiperglicêmico devido à glicosilação e oxidação enzimática de proteínas e lipídeos é capaz de originar produtos finais de glicação avançada (AGES). Os AGES se acumulam nos tecidos estimulando a migração de neutrófilos²², produção de citocinas inflamatórias, colaborando, dessa forma, com a destruição tecidual²³. Em contrapartida, a presença desses mediadores inflamatórios inibe a ação da insulina e podem desenvolver resistência insulínica, justificando a manutenção da hiperglicemia¹⁵.

Os indivíduos com algum grau de anormalidade na homeostase glicêmica apresentam maior prevalência de hipertensão arterial²⁰. Segundo dados obtidos por outro estudo as mulheres, tanto diabéticas como não diabéticas, apresentaram maiores índices de hipertensão arterial do que os homens. Adicionalmente, os autores verificaram maior número de mulheres diabéticas na faixa etária entre 40 e 60 anos, com hipertensão arterial e elevados níveis glicêmicos e lipídicos¹⁹.

Apesar dos pacientes deste estudo apresentarem similaridade em relação à pressão arterial, alguns estudos²⁴ sugerem existir uma correlação entre doença periodontal e hipertensão arterial devido dentre outros fatores, ao risco de bacteremia e disseminação sistêmica de produtos bacterianos, complementos e imunocomplexos que induzem à lesão vascular e à aterosclerose e à disfunção endotelial, o que poderia ter implicações para o controle da pressão arterial e para o desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo²⁴.

Devido à complexidade no diagnóstico de aterosclerose por esta apresentar etiologia multifatorial¹¹, estuda-se as condições orgânicas, ambientais e comportamentais, como possíveis fatores preditores de risco cardiovasculares. Evidências sugerem que modificações de um ou mais fatores de risco, tais como tabagismo, hipertensão arterial, perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, triglicérides) e glicemia, podem afetar a evolução da doença²⁵. Em estudos observacionais foi observado que os indivíduos sedentários apresentavam o dobro de risco para desenvolvimento de evento coronariano comparado aos fisicamente ativos⁶. Estudo recente constatou que o controle da hipertensão, hiperlipidemia e da glicemia, a eliminação de hábitos como tabagismo e sedentarismo são importantes na redução do risco de doença cardiovascular entre os diabéticos¹⁹.

Dentre os fatores de risco, o tabagismo foi o mais potente fator de risco independente identificado²⁶. Fator este considerado predisponente às complicações crônicas do diabetes mellitus, ele mostra em seu estudo que homens fumantes diabéticos se sobrepõem aos não diabéticos¹⁹. No presente estudo, as mulheres apresentaram

prevalência de tabagismo 16,17% menor que os homens. No estudo foi observado que o tabagismo foi o fator preditor mais importante para infarto agudo do miocárdio (IAM)²⁶. Os autores verificaram risco aumentado de doenças agudas coronarianas em homens fumantes e ex-fumantes.

O gênero feminino apresentou, no presente estudo, nível sérico de colesterol total (218 ± 25 mg/dL) maior que o gênero masculino ($168 \pm 18,3$ mg/dL) estando em concordância com o estudo de outros autores¹⁹. Os autores observaram que a média de colesterol total encontrada nos homens foi inferior à média apresentada pelos grupos femininos¹⁹. No estudo de Avezum²⁶, os níveis de colesterol total obtidos tanto em mulheres diabéticas quanto em mulheres não diabéticas (grupo controle), estavam alterados em todas as faixas etárias, exceto dos 40 a 49 anos.

O aumento de triglicérides e o nível de HDL- colesterol parecem também ter significado particular para as mulheres¹⁴. Uma pesquisa demonstrou resultados com níveis desejáveis (≥ 40 mg/dl) de HDL encontrados em 68% das mulheres e 54,3% dos homens²⁷. Similar aos resultados de Pinto & Moretto¹⁹ e aos resultados encontrados no presente estudo, onde mulheres tinham HDL desejável, em maior prevalência se comparado com os homens.

Acredita-se que devido à mudança hormonal que ocorre após a menopausa^{14, 28} níveis de colesterol LDL superiores a 160 mg/dl são observado com maior frequência em pacientes diabéticos do gênero feminino. A relação entre colesterol total e HDL está bastante alta em todas as faixas etárias, mostrando que isto pode ser reflexo também do sedentarismo¹⁹.

Considerando o risco de desenvolver doença cardiovascular, os homens apresentaram risco de desenvolver doença arterial coronariana em 10 anos de 16%, sendo estatisticamente maior que o risco encontrado nas mulheres (8%). Em concordância com nossos resultados, estudos de outros autores²⁷, verificaram que o risco de morte causada por doenças cardiovasculares conforme o escore de Framingham foi maior no sexo masculino quando comparado ao feminino. Esse fato poderia ser justificado pela maior prevalência de tabagismo no sexo masculino²⁹. Entretanto, no estudo de San Antonio³⁰, demonstraram maior mortalidade por doença cardiovascular em mulheres diabéticas, provavelmente, tal fato decorre de características étnicas e demográficas da população^{14, 19, 30}.

Ademais, no presente estudo, os homens diabéticos com doença periodontal apresentaram maiores taxas de risco de desenvolver DCV, se comparado aos demais

grupos. Tal fato pode ser hipoteticamente justificado pela influência da doença periodontal e pela liberação de produtos bacterianos (LPS e endotoxinas), os quais estimulam o sistema imune a liberar uma série de citocinas e mediadores inflamatórios que podem favorecer a formação de ateromas³⁰. Autores tem demonstrado que o risco cardiovascular é maior quando associado com a periodontite³.

Considerando fatores de risco comuns à doença periodontal e às doenças cardiovasculares, o diabetes mellitus, a inflamação sistêmica, o perfil lipídico alterado e a hipertensão, alguns autores sugerem que a prevenção dos fatores de risco tem determinado menos morbidade e mortalidade dos pacientes cardiopatas^{7,31}.

De acordo com os resultados a terapia das doenças periodontais e manutenção de saúde bucal devem ser instituídas de forma individualizada, com visitas periódicas ao dentista, instrução adequada de higiene bucal e motivação do paciente, além de acompanhamento médico para adequado controle metabólico, uso limitado de medicamentos, controle da dieta e privação da utilização de cigarros, de forma a melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o risco de evento arterial coronariano em 10 anos é maior em homens com diabetes do tipo 2 e doença periodontal. A associação das duas patologias em homens é considerada de médio risco às DCVs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Dados da Saúde, 2006. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/datasus>>. Acesso em 12 de maio de 2013.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC. Programa Nacional de Prevenção e Epidemiologia, 2001. Disponível em <<http://cardiol.br.br/funcor/epide/epidemio.htm>>. Acesso em 25 de agosto de 2013.
3. Beck JD. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67:1123-37.
4. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 11^a ed., Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006, 1264p.
5. Santos Filho RD, Martinez TLR. Fatores de Risco para Doença Cardiovascular: Velhos e Novos Fatores de Risco, Velhos Problemas! *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2002; 46: 212-14
6. Nucci da Silva LP, Gun C, Simoni JL. Periodontal disease in upper Framingham risk score patients: cause or casual. *Atherosclerosis* 2009 (in press).
7. Accarini R, Godoy MF. Periodontal disease as a potential risk for acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87:592-6
8. Garcia RI, Nunn ME, Vokonas PS. Epidemiologic associations between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Periodontol* 2001 Dec; 6 (1): 71-7.
9. ADA (American Diabetes Association) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, V.32, suppl. 1, p. S 62-S 67, jan., 2009.
10. Armitage GC. Periodontal Disease: Diagnosis. *Ann Periodontol* 1999; 1:37-237
11. Sposito AC, Caramelli B, Fonsec FAH, Bertolami MC. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipdemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(I): 2-19.

12. Sociedade Brasileira de Hipertensão. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. 2010. [acessado em 1 novembro 2013] Disponível em: <http://www.sbh.org.br/pdf/diretrizes_final.pdf>
13. Gatti RM, Santos BRM, Furlaneto CJ, Goulart RMM, Moreira PA. Avaliação dos fatores de risco para doença arterial coronariana em pacientes de São Caetano do Sul segundo o escore de Framingham e sua relação com a síndrome metabólica. *Arq Sanny Pesq Saúde* 2008; 1(1):8-17.
14. Amato VL, Timerman A, Paes AT, Baltar VT, Farsky PS, Farran JA, Gun C, Paulista PP, Piegas LS, Souza JEMR. Resultados imediatos da Cirurgia de Revascularização Miocárdica: Comparação entre Homens e Mulheres. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v 83, 2004.
15. Blaum CS, Velez L, Hiss RG, Halter JB. Characteristics related to poor glycemic control in NIDDM patients in community practice. *Diabetes Care*. 1997;20:7-11
16. Wredling R, Adamson U, Ostman J, Ericsson A, Larsson Y. Are diabetic men and women treated equally? *Diabetes Nutr Metab*. 1998;11:8-16.
17. Pringle M, Stewart-Evans C, Coupland C, Williams I, Alisson S, Sterland J. Influences on control in diabetes mellitus: patient, doctor, practice, or delivery of care? *BMJ*. 1993;306:630-34
18. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:514-20
19. Pinto AB; Moretto MB. Diabetes Mellitus e Fatores de Risco em Pacientes Ambulatoriais. *NewsLab* - edição 66 – 2004
20. Schaan BD, Harzheim E, Gus I. Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. *Revista de Saúde Pública* 2004; 38 (4):529-36
21. Schneider, M.; Bernd, G.; Nurkim, N. L.. Diabetes Mellitus e suas manifestações sobre o periodonto: uma revisão bibliográfica. *R. Odonto Ciênc.*, Porto Alegre, v. 10, n. 20, p. 89-98, dez. 1995

22. Nassar H, Kantarci A, Van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution in inflammation. *Periodontology* 2000 2007; 43: 233-244
23. Lalla E, Lamster IB, Schmidt AM. Enhanced interaction of advanced glycation and products with their cellular receptor RAGE: implications for the pathogenesis of accelerated periodontal disease in diabetes. *Ann Periodontol* 1998; 3: 13-19.
24. Paizan ML; Martin JFV. Associação entre doença periodontal, doença cardiovascular e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* vol.16(3):183-185, 2009.
25. Levy RI. Cholesterol and coronary artery disease. What do clinicians do now?. *Am J Med.* 1986 Feb 14;80(2A):18-22
26. Avezum A; Piegas LS; Pereira JCR. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo. Uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento. *Arq. Bras. Cardiol.* vol.84 no.3 São Paulo Mar. 2005
27. Fornés NS, Martins IS, Velásquez-Meléndez G, Latorre MRDO. Escores de consumo alimentar e níveis lipêmicos em população de São Paulo, Brasil. *Revista de Saúde Pública* 2002; 36(1):12-8.
28. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith Jr S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-92.
29. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368:647-58.
30. Wel M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality, the San Antonio heart study. *Diabetes Care* 1998;21:1167-72
31. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:305-13.

ANEXOS

ANEXO 1.

Aprovação do Comitê de Ética



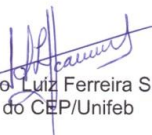
Protocolo nº. 05/09
Interessado(a): Profª. Prof. Msc Dra Juliana Rico Pires
Projeto: "Estudo transversal da condição bucal de pacientes portadores de diabetes melitus".

Despacho nº. 02 - Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

O projeto de pesquisa, "Estudo transversal da condição bucal de pacientes portadores de diabetes melitus", encontra-se **adequado em conformidade** com as orientações constantes da Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde/MS. Por essa razão, o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos - CEP/Unifeb, em sessão de 25 de setembro de 2009, considerou o referido projeto estruturado dentro de padrões éticos e é de **Parecer Favorável** sua execução.

Lembramos V.S. da necessidade de entrega do relatório parcial ou final, o que deverá ser efetuado no prazo de 90 (noventa) dias.

Barretos, 30 de setembro de 2009.


Prof. Dr. Fábio Luiz Ferreira Scannavino
Coordenador do CEP/Unifeb

ANEXO 2.

Tabela de Risco de Evento Coronariano Agudo associado com Escore de “FRAMINGHAM”*

Homens Pontos	Homens Risco para DAC em 10 anos (%)	Mulheres Pontos	Mulheres Risco para DAC em 10 anos (%)
<-1	2	≤ -2	1
0	3	-1	2
1	3	0	2
2	4	1	2
3	5	2	3
4	7	3	3
5	8	4	4
6	10	5	4
7	13	6	5
8	16	7	6
9	20	8	7
10	25	9	8
11	31	10	10
12	37	11	11
13	45	12	13
≥14	53	13	15
		14	18
		15	20
		16	24
		17	≥27

* Retirado de Sposito et al. (2007)¹¹.

ANEXO 3.

Artigo de Revisão da Literatura nas Normas da Revista “Ciência e Cultura” do UNIFEB

Inter-relação entre doença periodontal e doença cardiovascular no paciente com Diabetes Mellitus.

Inter-Relationship between periodontal disease and cardiovascular disease in patient with diabetes mellitus.

Ciências da Saúde

Juliana Rico Pires¹; Helga Cavalini Miranda Moratelli²; Lilian Flosi de Camargo³; Isac Pinheiro dos Santos³; Elizângela Partata Zuza¹; Fernando Salimon Ribeiro¹; Benedicto Egbert Corrêa de Toledo¹.

¹ Professor do Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas, do Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos (UNIFEB). Av Roberto Frade Monte, 369. Bairro Aeroporto, CEP 14783-226. Barretos - SP.

² Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas, do Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos (UNIFEB). Av Roberto Frade Monte, 369. Bairro Aeroporto, CEP 14783-226. Barretos - SP.

³ Cirurgião-Dentista - Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos (UNIFEB). Av Roberto Frade Monte, 369. Bairro Aeroporto, CEP 14783-226. Barretos - SP.

Autor para correspondência:

Profa.Dra. Juliana Rico Pires
Av Roberto Frade Monte, 369
Bairro Aeroporto, CEP 14783-226
Email: juricopires@yahoo.com.br

RESUMO

Alguns estudos atuais sugerem que a doença periodontal pode estar associada a doenças sistêmicas, como diabetes e doenças cardiovasculares. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre doença periodontal e risco cardiovascular em pacientes diabéticos. Para tanto, foi realizada uma revisão da

literatura de forma não sistemática. Foram analisados artigos nacionais e internacionais sobre diabetes mellitus e doenças cardiovasculares; diabetes mellitus e doença periodontal; doença cardiovascular e doença periodontal e possíveis correlações entre diabetes, doença periodontal e doenças cardiovasculares. A inflamação/infecção periodontal exacerba a resposta do hospedeiro, contribuindo para a aceleração do desenvolvimento da resistência a insulina e o aparecimento do diabetes tipo 2, e de suas complicações, como as doenças cardiovasculares. Embora, a maioria dos artigos tenha relatado uma associação entre a periodontite e condições sistêmicas, uma relação causal ainda precisa ser demonstrada e mais estudos longitudinais precisam ser realizados.

Unitermos: doença periodontal, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus

ABSTRACT

Some recent studies suggest that periodontal disease may be associated with systemic diseases such as diabetes and cardiovascular disease. This study aimed to review the literature on periodontal disease and cardiovascular risk in diabetic patients. Therefore, we performed a literature unsystematically. We analyzed national and international articles on diabetes mellitus and cardiovascular disease, diabetes mellitus and periodontal disease, cardiovascular disease and periodontal disease and possible correlations between diabetes, periodontal disease and cardiovascular disease. Inflammation / periodontal infection exacerbates the host response, contributing to the acceleration of the development of insulin resistance and the onset of type 2 diabetes and its complications, such as cardiovascular disease. Although most articles have reported an association between periodontitis and systemic conditions, a causal relationship has yet to be demonstrated and more longitudinal studies need to be performed.

Key-words: periodontal disease, cardiovascular diseases, diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

O diabetes é considerado uma das doenças não contagiosas mais comuns pelo fato de acometer 3% da população mundial e têm sido considerado um problema de saúde pública (ADA, 2009). Seu desenvolvimento surge a partir de uma resposta secretória defeituosa ou produção deficiente de insulina, ou ainda de uma incapacidade em utilizá-la, apresentando uma conseqüente hiperglicemia (aumento da taxa de açúcar no sangue) (Brondani et al., 2002).

Dentre as implicações bucais do diabetes pode-se destacar o aumento da severidade da doença periodontal (Taylor et al., 1998 e Lalla et al., 1998), sendo considerada a sexta alteração encontrada em pacientes diabéticos (Löe, 1993). Evidências sugerem existir correlação positiva entre diabetes mellitus e destruição periodontal, baseada no fato da perda de inserção periodontal ocorrer mais freqüentemente e, em maior extensão, em pacientes diabéticos não controlados. Esse fato é hipoteticamente justificado pela alta susceptibilidade a infecções (Christgau et al., 1998).

Atualmente o diabetes tem sido considerado importante fator de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, principalmente, devido às alterações micro e macrovasculares (Friedwald et al., 2009). Vários estudos mostram que dentre as

doenças cardiovasculares, a aterosclerose é a mais prevalente (Polanczyk, 2005; Guyton, 2006). A aterosclerose é um processo inflamatório crônico multifatorial que pode apresentar exacerbação do desenvolvimento de lesões e/ou agravamento de lesões pré-existentes (Nucci da Silva, 2009), quando associada a potentes fatores de risco, tais como: LDL oxidado, hiperglicemia, radicais livres liberados pelo cigarro, hipertensão, diabetes mellitus, alterações genéticas, aumento da proteína C-reativa (PCR), hiperhomocisteinemia e presença de microrganismos como *Clamidia pneumoniae* e patógenos associados à infecções, como às periodontais (Beck & Offenbacher, 2001; Serrano Jr, 2007).

PROPOSIÇÃO

A proposição deste estudo é fornecer uma compreensão global e conceitos gerais da inter-relação da doença periodontal e doenças cardiovasculares no paciente com Diabetes Mellitus.

REVISÃO DA LITERATURA

Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus consiste em um grupo de doenças metabólicas caracterizadas pela hiperglicemia resultante da falha na secreção ou na ação da insulina. Existem dois tipos mais comuns de diabetes: tipo 1 e tipo 2. O diabetes mellitus tipo 1 (insulino-dependente) caracteriza-se por uma deficiência absoluta da produção de insulina, secundária à uma destruição auto-imune ou idiopática das células β . Enquanto no diabetes mellitus do tipo 2 (não-insulino dependente) é a forma mais prevalente em 90% - 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e na secreção da insulina (ADA, 2012)

A insulina é um hormônio peptídico secretado pelas células pancreáticas, necessário para o transporte transmembrana de glicose e aminoácidos, para a formação de glicogênio no fígado e músculos esqueléticos, e para promover a conversão da glicose em triglicerídios e a síntese de ácidos nucleicos e de proteínas, processos estes que, em sua maioria, diminuem a concentração da glicose no sangue (Cotran et al., 2000).

A ocorrência de uma elevação nos níveis de glicose resulta em liberação imediata de insulina pelas células β pancreáticas (produção e armazenamento da insulina). Se o estímulo secretário persistir, ocorre uma estimulação da liberação de insulina, mas não ocorre a síntese da mesma, o que resulta em hiperglicemia (Crawford & Cotran, 2000).

As complicações sistêmicas do diabetes são diretamente resultantes da hiperglicemia e incluem retinopatia, nefropatia, neuropatia, alterações macrovasculares podendo levar à amputação de membros inferiores e alterações microvasculares como prejuízo no processo de cicatrização de feridas (Mealey, 1999).

Para alguns autores na etiologia das complicações crônicas do diabetes tipo 2, destacam-se como fatores principais a hiperglicemia, a hipertensão arterial sistêmica e a dislipidemia (Stamler et al., 1993). Além destes, outros fatores de risco não convencionais têm sido descritos: disfunção endotelial, estado pré-trombótico e inflamação (Saito et al., 2000).

Outra complicação é a produção de AGES (Advanced Glycation End Products – produtos finais da glicosilação avançada), produtos não-enzimáticos irreversíveis, derivados da glicose, que acumulam-se no plasma e nos tecidos dos diabéticos (Brownlee, 1992). Alguns autores relataram que os AGES podem afetar a migração e a atividade fagocitária dos neutrófilos polimorfonucleares, resultando em estabelecimento de uma microbiota subgingival patogênica (Esteves et al., 2001).

Além dessas manifestações de ordem sistêmica, o diabetes provoca ainda problemas na cavidade oral como susceptibilidade à cárie, doença periodontal, infecções fúngicas por *Candida albicans*, sendo a mais comum das infecções por bactérias como *Streptococcus hemolíticos e Staphylococcus*, hipossalivação, úlceras, queilites, líquen plano, hálito de cetona, ardor na mucosa e dificuldade de reparação (Orso; Pagnoncelli, 2002).

O exame de rotina mais usado para o diagnóstico do diabetes é o exame da glicemia em jejum, considerando o nível igual ou acima de 126mg/dl e nível igual ou acima de 200mg/dl, 2 horas após sobrecarga de glicose (ADA, 2012). Entretanto, o controle do diabetes pode ser avaliado mais precisamente através do exame de hemoglobina glicada. Quando a hemoglobina fica exposta durante muito tempo a altas concentrações de glicose, ocorre uma ligação irreversível formando a hemoglobina glicada (HbA_{1c}) a qual apresenta tempo de vida de 90 dias. Dessa forma, a dosagem sanguínea de HbA_{1c} é usada como índice confiável no controle à doença (Grossi, 1996 e Lalla et al., 1998), pois, ela fornece o histórico glicêmico pelo período de 60 a 90 dias. Quanto maior for a exposição da hemoglobina à glicose maior será a formação da hemoglobina glicada ao longo do tempo. Os valores de referência de normalidade da hemoglobina glicada são < 6,5% na puberdade e adultos (ADA, 2012).

O tratamento médico do diabetes mellitus tem intuito de abaixar os níveis de glicose no sangue e prevenir o aparecimento das complicações associadas ao diabetes. Segundo Matilla et al. (1993), o tratamento pode ser constituído de medidas não medicamentosas, como controle de dieta e de peso corporal através da redução da ingestão de carboidratos e, principalmente, açúcar refinado e de alimentos com alto teor de gordura, da re-educação alimentar e da realização de exercícios físicos.

Devido às repercussões socioeconômicas traduzidas pelas mortes prematuras, incapacidades para o trabalho e pelos custos associados ao tratamento, o diabetes é mundialmente considerado um problema de saúde pública, além da posição epidemiológica que ocupa com altas taxas de prevalência e incidência (Barbui e Cocco, 1999 e Marcondes et al., 2001). No decorrer dos próximos anos, espera-se a duplicação do número de indivíduos com diabetes mellitus, o que poderá alcançar 300 milhões de diabéticos no ano de 2030 (SBD, 2009).

Diabetes Mellitus e Doença Cardiovascular

As doenças cardiovasculares (DCVs) podem ser consideradas como toda alteração que venha a modificar a hemodinâmica do sistema circulatório (Brasil, 2006 e SBC, 2001), sendo responsáveis por 34% dos óbitos no Brasil (Barreto et al., 2003). Dentre as doenças cardiovasculares, a aterosclerose tem-se mostrado como a doença mais prevalente (Okraïnec et al., 2004 e Polanczyk, 2005), caracterizando-se por placas ateromatosas ou ateroscleróticas que se depositam na parede arterial interna (Guyton, 2006).

Alguns fatores podem exacerbar o risco às DCVs, dentre eles podem-se destacar: a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), as dislipidemias, a hiperglicemia, a liberação de radicais livres decorrentes do tabagismo, etnia, fatores

psicossociais, a hipertensão arterial, a história familiar prévia de DCVs, o diabetes mellitus, as alterações genéticas, o sobrepeso e a obesidade, o sedentarismo, o aumento da proteína C-reativa (PCR), a hiper-homocisteinemia e a presença de microrganismos periodontopatogênicos (Tavares et al., 2000; Beck e Offenbacher, 2001; Steppan et al., 2001; Santos Filho e Martinez, 2002; Serrano Jr., 2007, Nucci da Silva, 2009).

Quando comparado com a população em geral, o risco relativo de morte por eventos cardiovasculares, por idade, em diabéticos é três vezes maior (Stamler et al., 1993). O risco de morte em pacientes com diabetes do tipo 2 por doença arterial coronariana é semelhante àquele observado em indivíduos não diabéticos que tiveram um infarto agudo do miocárdio prévio (Haffner et al., 1998).

De acordo com alguns estudos (Juutilainen et al., 2005 e Soedamah - Muthu et al., 2006), cardiopatia isquêmica, doença arterial periférica e doença cerebrovascular são as principais causas de morte entre os indivíduos diabéticos. Os autores acreditam que as doenças cardiovasculares tinham pouca atenção quanto ao tratamento e controle glicêmico devido o diabetes tipo 2 necessitar de intervenções multifatoriais e o diabetes tipo 1 devido à baixa idade dos pacientes.

Alguns estudos indicam também que a doença cardiovascular é complexa com envolvimento de fatores inflamatórios, metabólicos e genéticos em pacientes portadores de diabetes mellitus (Diabetes control and complications trial research group, 1993; Uk prospective diabetes study group, 1998).

As razões para a manifestação de aterosclerose acelerada em pacientes diabéticos ainda não são completamente compreendidas. Como mecanismos prováveis foram sugeridos os efeitos tóxicos diretos da glicose sobre o sistema vascular e circulatório, o desenvolvimento de resistência à insulina e a associação da diabetes a outros fatores de risco, tais como fumo e alterações no perfil lipídico do paciente (Haffner et al., 1998).

Segundo Stamler et al. (1993), a hipertensão arterial sistólica, a hipercolesterolemia e o tabagismo são independentemente preditivos de mortalidade por doença cardiovascular e a presença de pelo menos um desses fatores de risco tem impacto maior sobre a mortalidade em indivíduos. A dislipidemia tem importante papel no desenvolvimento e progressão da lesão aterosclerótica sendo possivelmente a sua alta frequência fundamental para a predisposição às doenças cardiovasculares.

Estudos de Dahl-Jorgensen et al. (2005), relatam que a hipertensão arterial causa maior impacto no desenvolvimento de doença cardiovascular em diabéticos do que em não diabéticos. Para Yoshino et al. (1996), a nefropatia diabética se associa a alterações lipoproteicas, aterogênicas como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, elevação do LDL e diminuição do HDL. Ademais, outros autores confirmaram a potencialização dos fatores de risco clássicos para doença arterial coronariana nos indivíduos diabéticos (Matilla et al., 1993).

Entretanto, para alguns autores, a maior prevalência de DCV no diabetes esta relacionada ao mau controle glicêmico, maior duração da doença, fatores familiares, dislipidemias e nefropatias além dos fatores de risco tradicionais (Koivisto et al., 1996; Haffner, 1998; Tuomilehto et al., 1998; Lehto et al., 1999; Dahl-Jorgensen et al., 2005).

Diabetes Mellitus e Doença Periodontal

A doença periodontal é uma doença crônica inflamatória de caráter infeccioso que acomete os tecidos periodontais de proteção e/ou sustentação do elemento dentário no qual, como em outras infecções, as interações entre as bactérias e hospedeiro determinam a natureza da doença resultante (Löe, 1993). A periodontite é causada por

bactérias gram-negativas presentes no biofilme dentário, as quais liberam lipopolissacarídeos e outras substâncias, iniciando e perpetuam eventos imuno-inflamatórios locais. Os mecanismos de defesa do hospedeiro também desempenham um papel essencial na patogênese da doença. Estudos mostram que as substâncias oriundas dos microrganismos presentes no biofilme dental são patogênicas pelo fato de ativarem alguns mecanismos de defesa do hospedeiro, aumentando o dano tecidual. Algumas dessas substâncias podem causar injúria direta às células e aos tecidos do hospedeiro de maneira geral. Outros componentes microbianos, indiretamente, podem ativar o processo inflamatório ou o sistema imune celular e humoral, o que secundariamente danificaria o periodonto (Page; Kornman, 1997).

A relação bidirecional do diabetes (DM) e da doença periodontal (DP) estabeleceu o DM como sendo um fator de risco verdadeiro para a DP (Mealey, 1999), e o perfil infecto-inflamatório da DP como atuante sobre o controle glicêmico em diabéticos (Stewart et al., 2001).

O estado hiperglicêmico traz como conseqüência um quadro de glicosilação e oxidação enzimática de proteínas e lipídeos e a formação irreversível de produtos finais de glicosilação avançada (AGES) (Nassar et al., 2007). O acúmulo de AGES no periodonto estimula a migração de monócitos para o local (Lalla et al., 1998) que interagem com os receptores da membrana celular e promove um aumento na produção de citocinas inflamatórias, tais como Fator de Necrose Tumoral - α (TNF- α), Interleucina - β (IL- β), Interleucina - 6 (IL-6) e prostaglandina 2 (PGE2), os quais levam a ativação de osteoclastos que colaboram na destruição tecidual (Lalla et al., 1998). Além disso, como resultado da hiperglicemia e do acúmulo de AGES, ocorre uma redução na função dos neutrófilos polimorfonucleares, incluindo alteração da quimiotaxia, aderência, fagocitose e alteração do metabolismo do colágeno, impedindo a eliminação efetiva de bactérias ou produtos bacterianos (Esteves et al., 2001). Tal fato ocasiona no paciente portador de diabetes mellitus, uma maior alteração na resposta imuno-inflamatória do hospedeiro e uma menor resistência à infecção e capacidade reparadora.

Adicionalmente, a doença periodontal parece dificultar o controle glicêmico, pois, na presença de infecção bacteriana ocorre resistência à insulina, devido à alta vascularização e ao estímulo à produção de mediadores inflamatórios, os quais inibem a ação da insulina, justificando a manutenção da hiperglicemia (Soskolne e Klingler, 2001). Essas observações sugerem que com o controle da infecção periodontal, há conseqüentemente, o controle metabólico do diabetes.

Outras implicações bucais que o diabetes pode causar é a diminuição do fluxo salivar ou xerostomia, sensação de queimação ou ardência bucal e infecção por *Candida sp.* (Nishimura, 1998), sendo que a frequência e a gravidade das manifestações clínicas são resultantes da gravidade e da duração do diabetes.

Segundo Nishimura et al. (1998) e Moore et al. (2001), os pacientes diabéticos controlados e não controlados se apresentam mais susceptíveis a infecções bucais como doença periodontal e infecções associadas à *Candida sp.* Dentre as manifestações orais importantes do diabetes, pode-se destacar a diminuição do fluxo salivar, xerostomia, sensação de queimação ou ardência bucal e maior severidade da doença periodontal (Mealey, 1999). Entretanto, a prevalência e as características das complicações bucais dependem do tipo de diabetes estudado (Løe, 1993; Chavez et al., 2000).

Diferenças significativas na profundidade de sondagem e no nível de inserção periodontal entre o grupo de pacientes diabéticos pobremente controlados e o grupo de pacientes não diabéticos são observadas, sugerindo dessa forma que o nível de controle metabólico do diabetes contribui para a evolução e a severidade da doença periodontal.

Também foi observada uma relação direta entre uma maior presença de biofilme dental periodontopatogênico e o pobre controle metabólico do diabetes (Novaes et al., 2009).

Independente da susceptibilidade do indivíduo, o biofilme dental desempenha papel fundamental no processo patogênico, de modo que um método eficaz universalmente aceito para interromper a destruição periodontal e manter a cavidade bucal em condições de saúde é o emprego de uma estratégia antimicrobiana, na qual a raspagem e o alisamento radicular, assim como a manutenção de uma boa higiene bucal, são eficazes (Page; Kornman, 1997).

Doença Cardiovascular e Doença Periodontal

Considerando a existência da forte correlação dos fatores de risco com o aumento da prevalência das doenças cardiovasculares, alguns estudos (Beck e Løe, 1993; Papapanou e Lindhe, 1999; Assmann et al., 2002; Gatti et al., 2008) têm sido direcionados a identificar precocemente os indivíduos de alto risco.

A associação entre doença periodontal e doença cardiovascular têm sido relatada em diversos estudos epidemiológicos (De Stefano et al., 1993; Beck, 1996; Loesche et al., 1998; Scannapieco e Genco, 1999; Loesche et al., 2000 e Katz et al., 2002). Entretanto, algumas pesquisas se baseiam principalmente em análises retrospectivas (Beck e Offenbacher, 2001), ou possuem limitações metodológicas tanto na exposição inadequada e incompleta dos resultados, quanto na magnitude e significância das associações (Genco et al., 2002). Outros estudos relataram que os indivíduos com doenças cardiovasculares (Matilla et al., 1993), infarto agudo do miocárdio, e acidente vascular cerebral (Syrjanen et al., 1990 e WU et al., 2000) apresentaram comprometimento periodontal severo, caracterizado por perdas ósseas e teciduais, episódios de supuração, sangramento excessivo, grande acúmulo de biofilme e cálculo e, conseqüente perdas dentais. No entanto, os autores não apresentaram os possíveis fatores causais e de associação entre as duas patologias.

Estudos sobre a inter-relação, periodontite e doenças cardiovasculares, estão sendo desenvolvidos, com o intuito de elucidar os mecanismos de morbidade e de mortalidade dos pacientes quando essas patologias estão associadas. Seguindo esse raciocínio, Friedwald et al. (2009), relataram dois mecanismos de plausibilidade biológica de causa, sendo que o primeiro considera que as periodontites moderada e severa, aumentam o nível de inflamação sistêmica. Os autores ressaltam que tal fato pode ser mensurado pelo nível sérico de proteína C-Reativa e outros biomarcadores, que após tratamento periodontal apresentavam níveis reduzidos. O segundo mecanismo que hipoteticamente explica a inter-relação doença periodontal e doença cardiovascular é o de que pacientes com complicações cardiovasculares, e ocorrência de endocardite infecciosa, apresentavam colonização de microrganismos periodontais em placas de ateroma (Friedwald et al., 2009). Esta hipótese também foi comprovada por Machiavelli e Pio (2008), os quais encontraram em placas de ateroma, materiais genéticos de bactérias periodontais (*Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*). E por estudos de Ikeoka e Caramelli (2000) que também encontraram patógenos bucais como *Streptococcus sanguis* e *Porphyromonas gingivalis* em placas ateroscleróticas.

Reforçando a idéia de que o processo inflamatório do periodonto tem sido associado ao aumento da proteína C-reativa, de citocinas, e interleucinas dentre outros mediadores inflamatórios. Yamazaki et al (2005), observaram que após 10 dias do tratamento periodontal não-cirúrgico, houve uma redução significativa na concentração sérica de proteína C-reativa, enquanto, Moore et al. (2001) e Katz et al. (2002) observaram redução na concentração de IL-6.

DISCUSSÃO

Atualmente, a Diabetes Mellitus tem sido considerado importante fator de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, principalmente, devido às alterações micro e macrovasculares (Friedwald et al., 2009). Devido a periodontite também ser uma infecção crônica que produz uma resposta inflamatória local e sistêmica, não é surpreendente o grande número de estudos que tentam verificar a relação entre as doenças periodontais e as manifestações sistêmicas (Garcia et al., 2001).

Tavares et al. (2000), observaram que 50% das ocorrências de síndrome isquêmica aguda, relatadas em um hospital universitário, está correlacionada com fatores de risco tradicionais (tabagismo, diabetes, dislipidemia), sendo a outra metade, correlacionada à outros fatores, como os agentes infecciosos, os mediadores inflamatórios, os marcadores hemostáticos e a homocisteína elevada. Corroborando com esta idéia de “novos” fatores de risco envolvidos na patofisiologia das síndromes isquêmicas agudas, Epstein et al. (1999), destacaram o papel das células e dos fatores inflamatórios, tanto na evolução da patologia quanto no processo de agudização das cardiopatias.

Certas interleucinas e o fator de necrose tumoral-alpha (TNF- α) estimulam o fígado a produzir proteínas da fase aguda da inflamação, que são a Proteína C-Reativa (PCR), fibrinogênio e a haptoglobulina. A PCR vem sendo considerada um importante marcador de inflamação sistêmica, e níveis elevados dessa proteína vem sendo relacionados com o risco aumentado do infarto agudo do miocárdio (Souza et al, 2003 e Yamazaki et al, 2005). Existe a hipótese de que o TNF-circulante, proveniente do processo inflamatório gengival exacerbado, possa estar associado diretamente ao mecanismo de resistência à insulina, bloqueando seu receptor ou influenciando órgãos como fígado, músculos e tecido adiposo, e, indiretamente, aumentando a liberação de moléculas como ácidos graxos livres, os quais também produzem resistência à insulina (Nishimura et al., 1998).

Além de maior risco para doenças cardiovasculares, indivíduos com diabetes e doença cardiovascular têm pior prognóstico, apresentando menor sobrevida em curto prazo, maior risco de recorrência da doença e pior resposta aos tratamentos propostos (Fox et al., 2006).

As razões para a manifestação de aterosclerose acelerada em pacientes diabéticos ainda não são completamente compreendidas. Como mecanismos prováveis foram sugeridos os efeitos tóxicos diretos da glicose sobre a vasculatura, a resistência à insulina e a associação da diabetes a outros fatores de risco (Haffner et al., 1998).

Para Machiavelli e Pio (2008) com a infecção crônica na cavidade bucal (doença periodontal), há liberação de produtos bacterianos na corrente circulatória, como é o caso das endotoxinas, que estimulam o sistema imune a liberar uma série de citocinas inflamatórias que poderão favorecer a formação de ateromas, aumentando o risco para as doenças cardiovasculares, tal fato também pode influenciar os mecanismos de resistência à insulina.

Considerando as alterações presentes no paciente diabético que levam à doença periodontal, Alves et al. (2007), destacam a presença dos produtos de glicosilação avançada, que podem estar relacionados à diminuição da eficiência dos neutrófilos, aumento da destruição dos tecidos conjuntivo e ósseo, danos vasculares e produção exagerada de mediadores inflamatórios.

A presença da doença periodontal severa também pode estar relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento de complicações do diabetes como lesões micro e macrovasculares, proteinúria, além de um maior risco de aumento da prevalência de complicações cardiovasculares e cardiorenais (Saremi et al., 2005).

Para alguns autores, a maior prevalência de doenças cardiovasculares no diabetes esta relacionada ao mau controle glicêmico, maior duração da doença, fatores familiares, dislipidemias e nefropatias além dos fatores de risco tradicionais (Koivisto et al., 1996; Haffner, 1998; Tuomilehto et al., 1998; Lehto et al., 1999).

Dessa forma, o diabetes influencia o desenvolvimento e progressão da doença periodontal, a exemplo da dificuldade cicatricial, mas também sofre influência da mesma, posto que o curso clínico da doença periodontal pode alterar o metabolismo da glicose e, conseqüentemente, dificultar o controle do diabetes.

CONCLUSÃO

1. No paciente diabético, o mecanismo fundamental envolvendo a periodontite, a doença cardiovascular e o próprio diabetes, parece estar relacionado à resposta imunoinflamatória exacerbada.
2. A inflamação/infecção periodontal exacerba a resposta do hospedeiro, contribuindo para a aceleração do desenvolvimento da resistência a insulina e o aparecimento do diabetes tipo 2, e de suas complicações, como as doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA (American Diabetes Association) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, V.32, suppl. 1, p. S 62-S 67, jan., 2009.

ADA (American Diabetes Association). Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, v.35, supp. 1, S11-S63, 2012.

Alves C; Andion J; Brandão M; Menezes R. Mecanismos Patogênicos da Doença Periodontal Associada ao Diabetes Melito. Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/7:1050-1057)

Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-Year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation 2002; 105:310-5

Barbui EC & Cocco Mim. Educative practices in diabetes mellitus: a bibliographical review. Cogitare enferm, 4(2):49-57, 1999.

Barreto SM, Pierre DD, Saldeen TG, Rand K. Quantifying the risk of coronary artery disease in a community: the Barbui project. Arq Bras Cardiol 2003; 81: 556

Beck Jd. Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol 1996; 67:1123-37

Beck Jd, Loe H. Epidemiological principles in study periodontal disease. Periodontol 2000 - 1993; 2(2):34-45.

Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal disease and cardiovascular diseases: a state-of-the-science-review. *Ann Periodontol* 2001; 6(1):9-15

Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Dados da Saúde, 2006. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/datasus>>.

Brondani, MA; Brondani, AAR; BOS, AJG. Diabetes e Periodontia. A hora e a vez da medicina periodontal. *JBM – Endocrinologia*, Rio de Janeiro, v.82, n.1 e 2, p. 32-34, jan./fev., 2002

Brownlee, M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complication. *Diabetes Care*, New York, v.15, n.12, p. 1835-1843, Dec. 1992

Chavez, Em et al. Salivary function in older adults with diabetes. *Oral Surg. Oral Med. Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis, v.89, n.3, p.305-311, Mar. 2000.

Christgau, K. et al. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and results. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.25, n.2, p.112-124, Feb. 1998.

Cotran; R. S., Collins, T.; Kumar, V. Robbins patologia estrutural e funcional, 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 817-829, 2000

Crawford, Jm.; Cotran, Rs. Pâncreas in: Cotran, RS.; Kumar, V.; Collins, T. Robins patologia estrutural e funcional. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 20, p.809-833.

Dahl-Jorgensen K, Larsen Jr, Hanssen Kf. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia* 2005;48:1445-53.

De Stefano F, Anda Rf, Kahn Hs, Williamson Df, Russell Cm. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306:688-91.

Diabetes Control And Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.

Epstein S.E.; Yf Zhou; J Zhu. Infection and atherosclerosis: emerging mechanisms paradigms. *Circulation* 1999; 100(4):20-8.

Esteves Mc; Gonçalves Am; Caldeira Jl. Glicosilação avançada na Diabetes mellitus. Gênese das complicações tardias. *Acta Médica Portuguesa*, 14, 409-412, 2001.

Fox Cs, Pencina Mj, Meigs Jb, Vasan Rs, Levitzky Ys, D'agostino Rb. Trends in the incidence of type 2 diabetes mellitus from the 1970s to the 1990s: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006;113(25):2914-8.

Friedewald Ve, Kornman Ks, Beck Jd, Genco R, Goldfine A, Libby P, Offenbacher S, Ridker Pm, Van Dyke Te, Roberts Wc; The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol.* 2009 Jul; 80(7):1021-32. doi: 10.1902/jop.2009.097001.

Garcia Ri, Nunn Me, Vokonas Ps. Epidemiologic associations between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Periodontol* 2001 Dec; 6 (1): 71-7.

Gatti Rm, Santos Brm, Furlaneto Cj, Goulart Rmm, Moreira Pa. Avaliação dos fatores de risco para doença arterial coronariana em pacientes de São Caetano do Sul segundo o escore de Framingham e sua relação com a síndrome metabólica. *Arq Sanny Pesq Saúde* 2008; 1(1):8-17.

Genco R, et al. Periodontal disease and Cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *J Am Dental Assoc* 2002, 133: 14S-22S,

Grossi, SG. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *J. Periodontal.*, Chicago, v.67, n.10 suppl., p.1094-1102, Oct. 1996

Guyton Ac, Hall Je. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª ed., Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006, 1264p.

Haffner Sm, Lehto S, Ronemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.

Ikeoka Dt, Caramelli B. O papel da infecção na instabilização da placa de ateroma. *Rev Soc Cardiol Est de São Paulo* 2000; 10(6): 744-50.

Juutilainen A, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": na 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28(12):2901-7.

Katz J, Flugelman M, Goldberg A, Helf M. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol level. *J of Periodontol* 2002; 73: 494-00

Koivisto Va, Stevens Lk, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. The EURODIAB IDDM complications study group. *Diabetes Care* 1996; 19:689-97.

Lalla E, Lamster IB, Schmidt AM. Enhanced interaction of advanced glycation and products with their cellular receptor RAGE: implications for the pathogenesis of accelerated periodontal disease in diabetes. *Ann Periodontol* 1998; 3: 13-19.

Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Poor glycemic control predicts coronary heart disease events in patients with type 1 diabetes without nephropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1014-9.

Löe, H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.*, New York, v. 16, p. 329-334, 1993

Loesche Wj, Schork A, Terpenning Ms, Chen Ym, Domingues Bl, Grossman N. Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly US veteran. *J Am Dent Assoc* 1998; 129:301-11

Loesche Wj, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma Lipid and glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000 - 2000; 27:537-41

Machiavelli JI, Pio S. Medicina Periodontal: uma revisão de literatura. *Clin Cientif* 2008; 7(1):19-23.

Marcondes Jam, Bacchella T, Nahas Wc, Mazzucchi E, David-Neto Arap. S. *J Brás Med*, 81(5/6), 50-55, 2001.

Matilla Kj, Valle Ms, Nieminen Ms, et al. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993; 103: 205-11

Mealey, Bm. Diabetes and periodontal disease, *J Periodontol.*, Chicago, v. 70, n. 8, p. 935-949, Aug., 1999

Moore, Pa et al. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and flow rates. *Oral Surg. Oral Med. Oral Psthol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis, v.92, n.3, p.281-291, Sept. 2001

Nassar H, Kantarci A, Van Dyke Te. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution in inflammation. *Periodontology* 2000 2007; 43: 233-244

Nishimura, F et al. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontal.*, Copenhagen, v.3, n.1, p.20-29, 1998

Novaes Jr Ab; Andrade Pf; Macedo Go; De La Rosa R Am; Castellanos T A. Diabetes mellitus. Inter-relação doença periodontal e diabetes mellitus. *Odontologia Baseada em Evidências. Colgate*: 2 (2), 2009.

Nucci da Silva Lp, Gun C, Simoni JI. Periodontal disease in upper Framingham risk score patients: cause or casual. *Atherosclerosis* 2009 (in press).

Orso Va, Pagnoncelli Rm. O Perfil do Paciente Diabético e o Tratamento Odontológico. *Rev Odonto Ciência-Fac Odonto/PUCRS* 2002;17(36).

Okraïneç K, Banerjee Dk, Eisenberg Mj. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J* 2004; 148 (1) : 7-15

Page, Rc; Knornman, Ks. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol.* 2000, Munksgaard, v.14, p.9-11, Jun.1997

Papapanou Pn, Lindhe J. Epidemiologia da doença periodontal. In: Lindhe J. *Tratado de periodontia clínica e implantologia oral*. 3 ed. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 1999:43-65.

Polanczyk CA. Fatores de Risco Cardiovascular no Brasil: os próximos 50 anos! *Arq Bras Cardiol* 2005; 84(3): 199-201

Saito I, Folsom Ar, Brancati Fl, Duncan Bb, Chambless Le, Mçgovern Pg. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000; 133:81-91.

Santos Filho Rd, Martinez Tlr. Fatores de Risco para Doença Cardiovascular: Velhos e Novos Fatores de Risco, Velhos Problemas! Arq Bras Endocrinol Metabol 2002; 46: 212-14

Saremi, A.; Nelson, R.G.; Tulloch-Reid, M.; Hanson, R.L.; Sievers, M.L.; Taylor, G.W.; Shlossman, M.; Bennett, P.H.; Genco, R.; Knowler, W.C. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care, v.28, n.1, p.27-32, 2005.

Scannapieco Fa, Genco Rj. Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary disease. J Periodont Res 1999; 34:340-5

Serrano Jr, CV. Cardiologia e Odontologia – Uma visão integrada. 1ª Ed., Ed Santos, 2007.

Sociedade Brasileira De Cardiologia – SBC. Programa Nacional de Prevenção e Epidemiologia, 2001. [acessado em 18 setembro 2013]. Disponível em: <<http://cardiol.br.br/funcoor/epide/epidemio.htm>>

Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes - Anad, 2009. [acessado em 25 outubro 2013]. Disponível em: <http://www.proac.uff.br/farmacoclinica/sites/default/files/diretrizes09_final_0.pdf>

Soedamah-Muthu Ss, Fuller Jh, Mulnier He, Raleigh Vs, Lawrenson Ra, Colhoun Hm. All-cause mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a nondiabetic population from the UK general practice research database, 1992-1999. Diabetologia 2006;49(4):660-6.

Soskolne Wa, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. Ann Periodontol 2001; 6: 91-98.

Souza Rr, Castro Rd, Monteiro Ch, Silva Sc, Nunes Ab. O Paciente Odontológico Portador de Diabetes Mellitus: Uma Revisão de Literatura. Pesq Bras Odontoped Clin Integr, João Pessoa, v. 3, n. 2, p. 71-77, jul./dez. 2003

Stamler J, Vaccaro O, Neaton Jd, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16:2, 434-44.

Steppan Cm, Baley St, Bhat S, Banerjee Rr, Wright Cm et al. The hormone resisting links obesity to diabetes. Nature 2001; 409(6818) 307-12

Stewart, Je et al. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus, J. Clin. Periodontol. Copenhagen, v.28, n.4, p.306-310, Ap. 2001

Syrjanen Sm, Alakuijala L, Alakuijala P, Markkanen So, Markkanen H. Free amino acid levels in oral fluids of normal subjects and patients with periodontal disease, 1990; 35:189-3

Tavares Jr, Stefanini E, Lima Vc, Carvalho Acc. Homocisteína e coronariopatia. Rev Soc Cardiol Est de São Paulo 2000; 10 (6): 712-22.

Taylor, W. et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J. Periodontol.*, Chicago, v.69, n.1, p.76-83, Jan. 1998.

Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Renanen A. Incidence of cardiovascular disease in type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998;41:784-90.

UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).. *Lancet* 1998;352(9131):854-65.

Wu T, Trevisan M, Genco RJ, et al. An examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors. Serum total and HDL cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol* 2000; 85: 180-9

Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and pro-inflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodont Res* 2005; 40: 53-8.

Yoshino G, Hirano T, Kazumi T. Dyslipidemia in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Prac* 1996;33:1-14.