

# RISCOS CARDIOVASCULARES E PERIODONTITES NO PACIENTE DIABÉTICO

## CARDIOVASCULAR RISK AND PERIODONTITIS ON THE DIABETIC PATIENT

---

*Alexandro C. Macedo<sup>1</sup>, Guilherme C. Neves<sup>1</sup>, Luiza M. Cruz<sup>1</sup>,  
Mariana A. P. Cravo<sup>1</sup>, Spencer A. Oliveira<sup>1</sup>, Thaiman Duarte<sup>1</sup>.*

---

Descritores: risco cardiovascular, diabetes, periodontite.

Keywords: Syndrome coronary, diabetes mellitus, periodontal disease

### RESUMO

**Introdução:** O processo inflamatório é característica marcante da doença periodontal. Os níveis elevados de mediadores químicos favorecem diversos processos pró-aterogênicos que culminam com as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares isquêmicas além de outras alterações sistêmicas. A periodontite tem um risco aumentado no paciente com diabetes mellitus tipo 2, assim como as doenças cardiovasculares. O processo inflamatório também presente no diabético, além de alterações no sistema vascular e imune desses pacientes parece fazer a ligação entre essas patologias. **Objetivo:** Elucidar a relação entre a doença periodontal e as doenças cardiovasculares no paciente diabético através de uma revisão de artigos que demonstraram diversas evidências da atuação e presença de patógenos periodontais no sistema cardiovascular, facilitada pelas alterações sistêmicas do diabético. **Métodos:** Foi feita uma revisão da literatura, utilizando os descritores Syndrome coronary, diabetes mellitus, periodontal disease na base de dados PubMed, entre o período de 1995 a 2017, por meio de pesquisa em artigos em língua inglesa e portuguesa. Foi selecionado um total de 3311 artigos que continham relação com os descritores Syndrome coronary, periodontal disease e diabetes mellitus. **Conclusões:** A importância da melhor orientação do profissional médico com relação às doenças periodontais fica extremamente evidente, visto que a doença periodontal é um importante fator agravante das doenças cardiovasculares.

### ABSTRACT

The inflammatory process is an important characteristic of the periodontal disease. High levels of inflammatory cytokines promote many atherogenic process that will lead to cardiovascular diseases and others systemic alterations. Diabetes mellitus type 2 patients got higher risks of having periodontal disease such as having cardiovascular disease. The inflammatory process of

---

<sup>1</sup> Alunos do curso de graduação de medicina do UNFESO. medtere90g@gmail.com

the diabetic promotes vascular and immune system modifications and that seems to be the connection between those pathologies. This study aims to elucidate the connection between periodontal disease and cardiovascular diseases on the diabetic type 2 individuals through articles review that already showed several evidences of action and presence of periodontal pathogens at the cardiovascular system. It was made an articles review at Pub Med using the keywords: coronary syndrome, diabetes mellitus, periodontal disease. We selected articles of years between 1995 and 2017, which were written in Portuguese and English, and contained relation to all three keywords. The importance of a better orientation of doctors about periodontal disease became evident since periodontitis is an important aggravating factor to cardiovascular diseases and that it can be easily prevented.

## INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada por deficiência parcial ou total na produção de insulina ou por resistência à sua ação, o que leva à anormalidade no metabolismo glicídico, proteico e lipídico, resultando em hiperglicemia, a qual induz múltiplas anormalidades sistêmicas<sup>1</sup>. Além das complicações microvasculares crônicas, como nefropatia, neuropatia e retinopatia, o DM também está relacionado a complicações bucais<sup>1</sup>. A doença periodontal (DP) é a complicação oral mais importante, sendo considerada a sexta complicação clássica do diabetes com prevalência de 5-20% na população adulta, decorrente de uma associação bidirecional na qual o diabetes favorece o desenvolvimento da DP e esta, quando não tratada, piora o controle metabólico do diabetes<sup>1</sup>. Contudo, além do seu efeito deletério sobre a saúde oral e controle glicêmico, vários estudos têm demonstrado associação da doença periodontal com a doença coronariana, que é a principal causa de mortalidade nos países ocidentais (34,2% de todas as mortes no EUA e 20,5% das mortes no Brasil)<sup>2</sup>.

As doenças cardiovasculares (DCV), especialmente as cardiopatias coronarianas, resultam, mais frequentemente, da aterosclerose<sup>3</sup>, que é uma doença de caráter progressivo que pode levar a oclusão da luz arterial, conduzindo à quadros como angina pectoris, infartos, trombozes e morte súbita, cujo desenvolvimento está relacionado a vários fatores de risco como idade, sexo, hipertensão, tabagismo, dislipidemia, história familiar de DCV, sedentarismo e diabetes<sup>3</sup>. Além desses, uma variedade de fatores inflamatórios e hemostáticos são associados ao maior risco de DCV: níveis elevados da proteína C reativa (PCR), do fator de Von Willebrand, da interleucina-6 (IL-6), do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e do fibrinogênio<sup>1</sup>.

As doenças cardiovasculares e periodontais, ambas crônicas e multifatoriais, têm em comum uma base genética de susceptibilidade e também componentes importantes, como os

hábitos relacionados à dieta, à higiene e à prática do tabagismo, dentre outras<sup>4</sup>. Contudo a associação da doença periodontal como fator de risco para DCV é feita com base nas seguintes teorias: bactérias periodontopatogênicas Gram negativas e anaeróbias (*Porphyromonas gingivalis*, *Bacteróides forsytus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus sanguis*), identificadas nas lesões ateromatosas, poderiam atuar diretamente sobre a placa aterosclerótica predispondo à sua ruptura; a bacteriemia resultante da periodontite poderia aumentar a atividade trombogênica a partir do aumento da viscosidade sanguínea e da produção de fatores estimuladores da agregação plaquetária; a doença periodontal através da liberação de mediadores inflamatórios sistêmicos promoveria aumento de marcadores sabidamente associados ao maior risco de DCV, como a PCR e a IL-6<sup>2</sup>. Confirmando esta hipótese, várias pesquisas detectaram a presença de bactérias periodontopatogênicas em placas ateroscleróticas, com destaque para *S sanguis* e *P gengivalis*, além de mudanças eletrocardiográficas no segmento ST, resposta esta dose-dependente, sugerindo a possibilidade de que possam desencadear episódios de isquemia cardíaca<sup>2</sup>.

Devido à cronicidade e a grande presença de patógenos nas doenças periodontais, associadas às importantes respostas locais e sistêmicas dos hospedeiros frente às ações dos microorganismos, é importante pensar na hipótese de que essas doenças possam ter influência na saúde geral do indivíduo e até mesmo no curso de algumas patologias sistêmicas, em especial das doenças cardiovasculares<sup>4</sup>.

## **OBJETIVO**

Avaliar a possível associação entre diabetes mellitus, doença periodontal ativa e grau de comprometimento obstrutivo em pacientes com síndrome coronária (SC).

## **MÉTODOS**

Foi feita uma revisão da literatura, utilizando os descritores Syndrome coronary, diabetes mellitus, periodontal disease na base de dados PubMed, entre o período de 1995 a 2017, por meio de pesquisa em artigos em língua inglesa e portuguesa. Foi selecionado um total o número de 3311 artigos que realmente continham a relação com os descritores Syndrome coronary, periodontal disease e diabetes mellitus. Foram excluídos os artigos que não utilizaram a língua inglesa ou portuguesa, não atendiam aos objetivos do trabalho ou não permitiam acesso ao texto completo. Ao final da seleção foram selecionados 21 artigos que melhor sumarizaram as relações entre a periodontite e as doenças cardiovasculares no paciente diabético.

## DISCUSSÃO

A periodontite crônica resulta de uma lesão dos tecidos de sustentação dos dentes por bactérias gram-negativas<sup>5</sup>. Essa lesão contínua faz com que o epitélio de inserção migre em direção ao apêndice radicular formando bolsas periodontais que propiciam o desenvolvimento de bactérias anaeróbias. Esses microorganismos ao atingirem a corrente sanguínea estimulam agregação plaquetária e a produção de mediadores pró-inflamatórios como interleucina-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), IL-6, TNF- $\alpha$  e prostaglandinas E2. Conseqüentemente aumentam o risco de eventos trombogênicos e a atividade inflamatória em lesões ateromatosas acelerando assim o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Devido a sua acentuada resposta inflamatória caracterizada pela liberação de níveis elevados de mediadores químicos, a doença periodontal parece aumentar os riscos para doenças cardiovasculares (DCV) em grau similar aos fatores de risco clássicos. Mesmo assim não pode ser considerada causa principal para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares isquêmicas, é apenas um fator que contribui para a exacerbação de infartos e eventos ateromatosos<sup>5</sup>.

O Estudos DIAS (2002)<sup>6</sup> analisou a presença de patógenos periodontais em placas em cateteres-balões retirados de angioplastias coronarianas em pacientes brasileiros. Dos 61 balões analisados, 48 (78,7%) tiveram resultado positivos para um ou mais dos microrganismos. Pelo menos um patógeno periodontal foi encontrado em 37,7% dos cateteres utilizados. Além disso, o estudo também evidenciou que os patógenos periodontais presentes nas amostras intrabucais também estavam presentes nas lesões ateroscleróticas, sugerindo que esses patógenos tem ação tanto no início como no desenvolvimento das placas de ateroma e conseqüentemente doenças cardiovasculares<sup>6</sup>.

Em um trabalho de coorte<sup>7</sup> que teve como objetivo estudar a influencia das variadas modalidades de tratamento periodontal na ocorrência e risco de mortalidade de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2. Devido a questões éticas o estudo ficou prejudicado, pois não seria correto tratar pacientes diabéticos com doença periodontal com placebo. Porém uma realidade que ocorre, é que muitos não fazem adequado tratamento avançado para a periodontite devido a questões pessoais, e dessa forma o estudo conseguiu coletar os dados de pacientes diabéticos com tratamento adequado e pacientes sem o tratamento ideal. Os pacientes selecionados tinham mais de 18 anos. As terapias utilizadas foram classificadas em tratamentos avançados (curetagem subgengival e cirurgias) e não avançados (todos os outros não mencionados). Neste estudo foi observado maior número de casos de doença cardiovascular no grupo do tratamento não avançado (1:4), principalmente nos pacientes

maiores de 65 anos<sup>7</sup>.

A doença periodontal é essencialmente um processo inflamatório e infeccioso crônico que predispõe às doenças cardiovasculares. A perda do dente é vista como um marco de uma doença periodontal passada e é relacionada a presença de placa aterosclerótica carotídea subclínica ou seja, uma possível via para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares como doença arterial coronariana e doenças cerebrovasculares.

O diabetes é um fator de risco para periodontite e esta é observada duas a três vezes mais em diabéticos do que em pacientes não diabéticos, principalmente nos indivíduos com inadequado controle glicêmico. Foi demonstrado que produtos de glicação avançada (AGE) levam macrófagos a produzir níveis elevados de interleucina beta 1 e TNF  $\alpha$ , e essas alterações são utilizadas para causar maior dano periodontal. O processo inflamatório crônico representado pela periodontite tem impactos sistêmicos. A inflamação é fator crítico para a aterogênese, além disso, bacteremia e reação imune patológica sistêmica constituem uma tríade de mecanismos que levam ao dano periodontal e cardiovascular. Estudos reportam que o controle profissional e domiciliar, além da higiene, auxiliam na diminuição de hemoglobina glicada e que, após três meses de tratamento não cirúrgico da periodontite, há uma redução expressiva de TNF- $\alpha$  e fibrinogênio. Esses achados estão diretamente ligados à redução das complicações da diabetes nos pacientes que receberam o tratamento periodontal.

Outro estudo demonstrou que o risco para um primeiro infarto agudo do miocárdio era significativamente aumentado nos pacientes com a periodontite. O resultado do estudo elevou as evidências da associação entre periodontite e doença arterial coronariana, porém os componentes individuais mediados pela periodontite responsáveis pelo dano vascular permanecem incertos.

Ao mesmo tempo em que os índices de infarto nos pacientes diabéticos diminuíram associados ao tratamento, principalmente, avançado da periodontite, os índices de AVC permaneceram inalterados.

A patogenia das DC e DP compartilham diversas semelhanças, incluindo aumento sistêmico de PCR e fibrinogênio, e uma hiperatividade de monócitos<sup>8</sup>.

Pacientes com processo agudo de periodontite apresentam níveis elevados de PCR, com normalização após tratamento, evidenciando que as DP podem repercutir de maneira sistêmica<sup>9</sup>. Em 2002, Glurich et al.<sup>10</sup> comparou os níveis de PCR entre pessoas saudáveis, com DC ou DP, e com ambas. O resultado mostrou que pacientes com ambas as doenças apresentaram, em média, um aumento de cinco vezes dos níveis de PCR do indivíduo saudável, e, naqueles que

apresentavam apenas DC ou DP, foi verificado um aumento de duas vezes comparado às pessoas saudáveis. Durante um episódio de DP, foi demonstrado aumento importante dos níveis séricos de fibrinogênio, um importante fator na patogênese de doenças cardiovasculares<sup>11</sup>.

Machado et al. explicam os eventos citados acima pela ação de lipopolissacarídeos (LP) liberados pelas bactérias orais, que penetram no tecido gengival e ganham a corrente sanguínea, sendo capazes de estimular diretamente a lipogênese hepática, e indiretamente a produção de citocinas, que culminam com a elevação de PCR e fibrinogênio<sup>12</sup>. Acredita-se que as LP e as citocinas inflamatórias, ambas resultantes de uma DP, são capazes de intensificar a adesão leucocitária relacionada à formação de ateroma<sup>13</sup>. Em geral, a flora bucal é restrita a região oral. Durante um DP a invasão tecidual pode levar a sangramento, que permitem a entrada de microorganismos patogênicos e não patogênicos, na circulação sistêmica. Essa bacteremia pode ser resultado de processos não infecciosos, como extração de dentes, cirurgias orais, e até mesmo durante a substituição dos dentes em crianças, ou por uma técnica errada durante a escovação dos dentes<sup>14</sup>.

A grande descoberta sobre esse tema foi publicada em 2000, quando Haraszthy et al. conseguiram identificar a presença de patógenos periodontais em placas de ateroma<sup>15</sup>. Os autores acreditam que episódios transitórios de bacteriemia permitiram a participação destes patógenos na gênese e evolução da doença coronariana<sup>16</sup>. Seis anos depois, Almeida et al.(2006) citaram a presença de *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* e o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, em placas de ateroma. Em 2004, Machado et al. mostraram que as *Porphyromonas gingivalis* eram capazes de invadir células endoteliais das coronárias causando destruição e lesão endotelial, predispondo a aterosclerose.

Outra linha de pesquisadores sugere uma predisposição genética entre a DP e DC. A existência de pacientes com DP graves que apresentam poucas placas bacterianas, e ao mesmo tempo, pacientes com placas bacterianas extensas e com DP leve ou até mesmo sem DP evidenciou que não é apenas o fator etiológico bacteriano que participa da evolução da doença<sup>4</sup>. Da mesma forma, pacientes apresentam diferentes respostas inflamatório-imunológicas, sendo o risco de desenvolvimento de DC secundária a DP quanto maior forem estas respostas<sup>3</sup>.

A progressão do ateroma pode ser acelerada por uma DP. Segundo os autores, a DP é capaz de causar um estado de hiperlipidemia como consequência da resposta inflamatória sistêmica mediada por citocinas como IL-6 e TNF alfa, que alteram o metabolismo hepático de lipídios<sup>4</sup>.

A resposta inflamatória causada por uma DP é fator decisivo para o desenvolvimento de

DC, segundo o estudo comparando fatores de risco para aterosclerose no plasma e os níveis de inflamação sistêmica de pacientes com DP<sup>17</sup>. Dois anos após a publicação deste estudo, os resultados foram confirmados ao observarem que os achados clínicos de DP não estavam associados à doença cardiovascular, mas sim à uma maior resposta inflamatória sistêmica<sup>18</sup>.

A avaliação do perfil lipídico, hematológico e bioquímico de pacientes com periodontite crônica mostram que as periodontites crônicas estão relacionadas com altos níveis de colesterol e triglicerídeos<sup>19</sup>. Outro estudo mostra aumento do LDL-colesterol em 20% dos pacientes com periodontite crônica; Os triglicerídeos e o colesterol total estavam elevados em torno de 53% e 27%, respectivamente, no grupo com periodontite crônica grave em relação ao grupo com periodontite crônica leve; aumento de 20% dos valores normais no grupo com periodontite crônica grave; A contagem de células brancas apresentou-se mais elevada no grupo com periodontite crônica grave em aproximadamente 43%, enquanto nos grupos com periodontite crônica leve e nos desdentados estavam elevados em 20%<sup>20</sup>.

Algumas publicações, porém, mostram resultados conflitantes com os apontados acima. Em 1996, outros autores concluíram que há uma relação muito fraca entre a perda de dentes e o risco de DC<sup>21</sup>. Pacientes com DP tem um risco estatisticamente insignificante elevado de sofrer um IAM não-fatal<sup>21</sup>.

## **CONCLUSÃO**

O estudo mostrou a provável associação entre doenças periodontais (DP) e doenças cardiovasculares (DC) é um assunto com elevado número de trabalhos publicados que buscaram expor, essa inter-relação, além de explicar como as DP podem levar a DC. O processo inflamatório exacerbado caracteriza o principal fator que correlaciona estas doenças, acentuando e desencadeando o processo aterosclerótico essencial para o desenvolvimento das síndromes coronarianas. É importante ressaltar que mesmo com altos indícios da interligação entre estas doenças, a doença periodontal ainda não é considerada fator causal das doenças cardiovasculares. O tratamento avançado da doença periodontal (curetagem subgingival e cirurgias) em pacientes diabéticos tipo 2 diminuiu a incidência de doenças cardiovasculares, principalmente, em maiores de 65 anos. Os autores concluíram que há uma falta de conhecimentos dos médicos a respeito da doença periodontal como fator agravante das DC e que pode ser prevenida com intervenções simples.

## **REFERÊNCIAS**

1. Alves C, Andion J, Brandão M, et al. Mecanismos Patogênicos da Doença Periodontal

- Associada ao Diabetes Melito. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007.
2. Accarini R, Fernandes M. Doença Periodontal como Potencial Fator de Risco para Síndromes Coronarianas Agudas. Arq Bras Cardiol. 2006.
  3. Almeida R, Pinho M, Lima C, Faria I, Santos P, Bordalo C. Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. 2006.
  4. Moreira V, Amarin R, Possibilidades de inter-relação entre as doenças periodontais e as cardiovasculares. Robrac. 2011.
  5. Saba-chujfi E, Santos S, Zanotti L. Inter-relação das doenças periodontais com as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares isquêmicas. R Periodontia. 2007.
  6. Peng C, Yang Y, Chan k, et al. Periodontal Treatment and the Risks of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. 2017.
  7. Parokrank A. Periodontitis and Its Relation to Coronary Artery Disease. 2016.
  8. Amar S, Han X. The impact of periodontal infection on systemic diseases. Med Sci Monit. 2003.
  9. Ebersole L, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. Periodontol. 2000.
  10. Glurich I, Grossi S, Albin B, Ho A, Shah R, Zeid M, et al. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. Clin Diagn Lab Immunol. 2002.
  11. Mattila K, Valtonen W, Nieminen M, Huttunen K. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. Clin Infect Dis. 1995.
  12. Machado ACP, Vadenal R, Cortelli JR. Doença periodontal e doença cardíaca: uma revisão dos mecanismos. R Biociên Taubaté. 2004.
  13. Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. J Am Dent Assoc. 2002.
  14. Meyer D, Fives-Taylor P. Oral pathogens: from dental plaque to cardiac disease. 1998.
  15. Oliveira B, Alves C, Oliveira L. Conduta dos Cardiologistas Frente à Doença Periodontal como Possível Fator de Risco para as Doenças Cardiovasculares. RBC. 2011.
  16. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley G, Frostegard J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. J European Heart. 2003.
  17. Beck D, Eke P, Heiss G, Madianos P, Couper D, Lin D, et al. Periodontal disease and coronary heart disease: A Reappraisal of the Exposure. Circulation. 2005.
  18. Lösche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. J Clin Periodontol. 2000.
  19. José F et al. Inflamação sistêmica causada pela periodontite crônica em pacientes vítimas de ataque cardíaco isquêmico agudo. 2010.
  20. Joshipura K, Rimm E, Douglas C, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. J Dent Res. 1996.
  21. Howell T, Ridker P, Ajani U, Hennekens C, Christen W. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S male physicians. J Am Coll Cardiol. 2001.