

Nível de cortisol em pacientes com periodontite crônica generalizada e diabetes mellitus

Cortisol levels in patients presenting generalized chronic periodontitis and diabetes mellitus

Resumo

Objetivo: Este trabalho avaliou o nível de cortisol sangüíneo em sujeitos saudáveis, sujeitos com periodontite crônica generalizada (PCG) apresentando diabetes mellitus (DM) tipo 2 e sujeitos com PCG e sem DM.

Metodologia: Foram selecionados 59 pacientes de ambos os gêneros, sendo um grupo Controle saudável (n=19, idade média de 36,4±5,1 anos), um grupo Caso 1 apresentando PCG e DM tipo 2 (n=11, idade média de 54,2±19,6 anos) e outro grupo Caso 2 apresentando PCG (n=29, idade média de 40,9±4,4 anos). Os parâmetros clínicos observados foram: profundidade de bolsa à sondagem (PBS), nível de inserção clínica (NIC), taxa de cortisol sangüíneo e glicemia.

Resultados: Os parâmetros clínicos PBS e NIC e a taxa de cortisol sangüíneo apresentaram diferenças estatísticas significantes ($P=0,01$) entre o grupo controle e os grupos Caso 1 e Caso 2, mas não houve diferença significativa entre os grupos Caso 1 e Caso 2.

Conclusão: Pacientes apresentando PCG e com DM tipo 2 não compensada têm aumento significativo no nível de cortisol em comparação a pacientes saudáveis. No entanto, a presença de DM tipo 2 não agravou a doença periodontal.

Palavras-chave: Cortisol; periodontite; diabetes mellitus

Abstract

Purpose: This study evaluated cortisol levels in healthy subjects, patients with generalized chronic periodontitis (GCP) and diabetes mellitus (DM) type 2, and patients with GCP without DM.

Methods: Fifty-nine subjects were selected and categorized into: 1) Control group (n=19, age: 36.4±5.1 years old), 2) Case 1 group (n=11, age: 54.2±19.6 years old) comprising subjects with GCP and DM type 2, and 3) Case 2 group (n=29, age: 40.9±4.4 years old) comprising subjects with GCP. The clinical parameters assessed were: gingival index (GI), probing pocket depth (PPD), probing attachment level (PAL), cortisol levels in plasma, and blood glucose.

Results: The clinical parameters PPD and PAL and cortisol levels were statistically different ($P=0.01$) between the control group and groups Case 1 and Case 2. There was no significant difference between Case 1 and Case 2 groups.

Conclusion: Subjects with GCP and DM type 2 showed significant higher cortisol levels than healthy subjects. However, the presence of diabetes did not worsen periodontal disease.

Key words: Cortisol; periodontal disease; diabetes mellitus

Júlio César Arantes^a
Igor Eustáquio^b
Cristine Miron Stefani^a
José Cláudio Motão^a

^a Centro Universitário de Anápolis, UniEVAN-GÉLICA, Anápolis, GO, Brasil

^b Clínica Particular, Jaraguá, GO, Brasil

Correspondência:
Júlio César Arantes
Rua S.99 Qd.111 Lt 04
Anápolis, GO – Brasil
75096-620
E-mail: arantesjc@yahoo.com

Recebido: 23 de julho, 2008
Aceito: 09 de setembro, 2008

Introdução

A doença periodontal (DP) é multifatorial, sendo o biofilme seu fator iniciador (1). A progressão das periodontites pode ser determinada por fatores de risco ligados à resposta do hospedeiro, sendo que estilo de vida e exposição ambiental podem influenciar o estabelecimento de microorganismos do biofilme, incluindo fumo, idade, dieta, uso de medicamentos, deficiência leucocitária, síndrome da imunodeficiência adquirida, hormônios sexuais e diabetes (2,3). A associação entre doença periodontal e diabetes parece ter uma relação bidirecional; ambas apresentam prevalências altas na população, são multifatoriais e têm características de cronicidade (4). A exposição crônica da doença periodontal e da diabetes pode alterar o sistema nervoso central (SNC) e o eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA), aumentando os níveis de catecolaminas, neuropeptídeos e hormônios, como os glicocorticóides (cortisol) (5).

De acordo com a Academia Americana de Periodontia, a Periodontite Crônica (localizada ou generalizada) apresenta características clínicas definidas: inflamação gengival, sangramento à sondagem na área de bolsa gengival, diminuição de resistência dos tecidos à sondagem, perda de inserção, osso alveolar e presença de irritantes locais associados à progressão da doença (biofilme, próteses e/ou restaurações inadequadas e presença de cavidades). Apresenta maior prevalência em pacientes adultos, podendo ter evolução lenta, moderada ou rápida, dependendo, principalmente, de fatores de risco como o fumo, estresse, HIV e diabetes (6).

A diabetes mellitus (DM) é considerada problema de saúde pública, devido à elevada prevalência nas populações, com incidência crescente, relacionada a debilitantes complicações crônicas, encurtamento de vida útil, aumento de mortalidade e altos custos individuais e sociais com elevada morbidade (7). É caracterizada por hiperglicemia, decorrente da deficiência e/ou incapacidade da insulina em exercer adequadamente suas ações (8). A classificação adotada pela Associação Americana de Diabetes (ADA) em 1997, inclui dois tipos principais da doença: DM tipo 2 (resulta de uma combinação de resistências celular à insulina e deficiência na secreção) e DM tipo 1 (caracterizada pela absoluta falta de insulina). Em 2003 essa associação sugeriu redução do valor de glicemia em jejum para 100mg/dL como limite da normalidade (7). Com relação à doença periodontal, a DM tipo 2 é capaz de aumentar a suscetibilidade do hospedeiro, com alterações na vascularização periodontal (espessamento dos vasos sanguíneos do periodonto dificultando o transporte de oxigênio e nutrientes à intimidade dos tecidos), modificações na composição da microbiota subgengival, alteração no metabolismo do colágeno e prejuízo dos neutrófilos. Esses fatores indicam menor resistência à infecção e menor capacidade de cicatrização (4). Nos pacientes diabéticos a resposta inflamatória é mais exacerbada por ser direcionada principalmente pelos linfócitos T e prejudicada pela interação entre os produtos finais da glicolização avançada (AGEs) e seus receptores (RAGE), que propicia diminuição

do lúmen dos vasos sanguíneos, comprometendo a resposta imunológica e vascular dos tecidos periodontais afetados (9). Os linfócitos T representam a maioria dos linfócitos circulantes, podendo ser subdividido em linfócitos T helper (Th), T citotóxico (Tc) e T supressor (Ts). Os linfócitos T helper (Th) podem ser divididos em dois subgrupos Th1 e Th2 (1). O Th2 induz a secreção de interleucinas (IL) IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, ocorrendo maior destruição tecidual e progressão da doença periodontal.

Também interagindo com o sistema imune, os glicocorticóides podem diminuir a intensidade da resposta inflamatória por meio da redução da liberação das interleucinas e estabilização das membranas lisossomais (10). O cortisol é um dos glicocorticóides mais potentes, sua secreção é controlada pela liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), produzido no hipotálamo, que estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio sintetizado na Adeno-hipófise, que atua intracelularmente, estimulando a síntese e secreção de hormônios no córtex da supra-renal (11). Em condições normais, a quantidade de cortisol não afeta os mecanismos de inflamação e cicatrização. Quando o paciente é submetido a um estresse físico ou neurogênico ocorre aumento imediato da secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), seguido em alguns minutos pelo aumento da secreção do cortisol, reduzindo o número de células inflamatórias (10).

A relação da doença periodontal e o cortisol foi estudada em ratos, onde a resposta pró-inflamatória medida por células Th1 foi reduzida, enquanto que a resposta imune foi direcionada para produção de anticorpos e maior liberação de citocinas pela Th2. Os animais com hiperatividade do eixo HPA, responderam ao acúmulo de placa com uma resposta imune dominada por anticorpos, apresentando maior destruição tecidual (12,13). Em ratos diabéticos submetidos a uma ligadura dental no primeiro molar, foi demonstrado que ocorre uma elevação da glicose; esta elevação em longo prazo induziu a uma resposta inflamatória exagerada e como consequência uma reabsorção óssea alveolar (14).

Assim, o objetivo desta pesquisa foi verificar a alteração no nível de cortisol sanguíneo comparando paciente saudáveis, pacientes com periodontite crônica generalizada apresentando diabetes mellitus tipo 2 e pacientes com periodontite crônica generalizada.

Metodologia

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da UniEVANGÉLICA (protocolo nº 0030/2006) e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Para este estudo observacional transversal foram avaliados 59 pacientes de ambos os sexos, divididos em 3 grupos: 1) grupo Controle saudável (n=19, idade média de 36,4±5,1 anos), 2) grupo Caso 1 apresentando PCG e DM tipo 2 (n=11, idade média de 54,2±19,6 anos) e 3) grupo Caso 2 apresentando PCG (n=29, idade média de 40,9±4,4 anos). Os pacientes foram selecionados a partir das listas de espera para atendimento do Curso de Odontologia, Curso

de Especialização em Periodontia (UniEVANGÉLICA, Anápolis, Goiás) e do Programa de Saúde da Família da Prefeitura Municipal de Jaraguá, Goiás.

Como critérios de inclusão, os pacientes do grupo controle deviam ter boa saúde geral, gengival e periodontal, apresentar no mínimo 20 dentes, profundidade de bolsa à sondagem (PBS) < 3mm e nível de inserção clínico (NIC) < 3mm, índice gengival $\leq 10\%$. Os critérios de exclusão do grupo controle foram: presença de Periodontite Crônica Generalizada ou Agressiva, doenças sistêmicas (como diabetes, doenças cardíacas, AIDS) ou desordens sangüíneas (ex.: leucemias), tratamento periodontal ou ortodôntico, uso de medicamentos (como antiinflamatórios e antibióticos) e de fumo nos 6 meses anteriores aos exames. Os critérios de inclusão do grupo Caso 1 foram: presença de diabetes mellitus tipo 2 comprovado por meio do teste da taxa de glicemia e sem tratamento médico, mínimo de 20 dentes, Periodontite Crônica Generalizada, PBS ≥ 5 mm, NIC ≥ 5 mm, com perda óssea observada radiograficamente > 1/3 do comprimento da raiz e atingir mais de 30% dos sítios examinados. Os sujeitos do grupo Caso 2 deviam apresentar os mesmos critérios do Grupo Caso 1, com exceção de diabetes mellitus. Como critérios de exclusão, os sujeitos dos grupos Caso 1 e Caso 2 não deviam ter desordens sangüíneas (ex.: leucemias), tratamento periodontal ou ortodôntico, uso de fumo e medicamentos, como antiinflamatórios e antibióticos, seis meses antes dos exames.

Os parâmetros clínicos utilizados foram profundidade de bolsa à sondagem (PBS), nível de inserção clínica à sondagem (NIC) e exame sangüíneo da taxa de cortisol. As medidas de PBS e NIC incluíram seis marcações em ambos os grupos, sendo três por vestibular (mésio-vestibular, médio-vestibular e disto-vestibular) e três por lingual (mésio-lingual, médio-lingual e disto-lingual), utilizando uma sonda periodontal milimetrada Miller® (São Paulo, SP, Brasil), sendo os valores obtidos aproximados para o milímetro mais próximo. Estas medidas foram realizadas por um único examinador calibrado.

Após o exame clínico periodontal, os pacientes dos grupos Caso e controle foram encaminhados para o Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Santa Paula, Anápolis, Goiás, onde foi realizada coleta de sangue, o qual foi armazenado em um tubo de ensaio com gel separador na centrífuga em 3000rpm por 5 minutos. Pipetou-se 5mL de soro, que foi armazenado em tubo de vidro, mantendo-o em refrigeração de 3 a 5°C. Em seguida foi realizado o ensaio de quimioluminescência (Advia Centaur, Bayer®, São Paulo, SP, Brasil) para cortisol no soro sangüíneo. A análise da glicemia foi realizada pelo teste capilar em jejum no período da manhã, obtendo a porcentagem de glicose sangüínea.

Os dados foram analisados pelo teste t de Student para amostras independentes, ao nível de significância de 0,05.

Resultados

Como resultados da análise da glicemia, os pacientes do grupo Caso 1 apresentaram $213,4 \pm 84,7$ mg/dL (média \pm desvio padrão). Os parâmetros clínicos PBS e NIC e a taxa

de cortisol sangüíneo apresentaram diferenças estatísticas significantes ($P=0,01$) entre o grupo controle e os grupos Caso 1 e Caso 2, mas não houve diferença entre os grupos Caso 1 e Caso 2 (Tabela 1). Os grupos Caso 1 e Caso 2 apresentaram maiores valores de medidas clínicas (PBS e NIC) e taxa de cortisol sangüíneo.

Tabela 1. Média (\pm desvio-padrão) dos parâmetros clínicos (mm) e dos níveis de cortisol sangüíneo (μ g/dL) dos pacientes dos grupos controle (saudáveis), Caso 1 (com periodontite crônica generalizada – PCG e diabetes mellitus tipo 2 – DM) e Caso 2 (com PCG).

Parâmetro	Controle	Caso 1 (PCG + DM)	Caso 2 (PCG)
Profundidade de bolsa à sondagem	1,92 \pm 0,02	4,48 \pm 0,10*	4,95 \pm 0,11†
Nível de inserção clínica	2,01 \pm 0,06	4,66 \pm 0,14*	5,02 \pm 0,14†
Nível de cortisol sangüíneo	8,9 \pm 2,4	14,2 \pm 4,5*	14,7 \pm 4,7†

* Caso1 x Controle, $P<0,01$

† Caso2 x Controle, $P<0,01$

Discussão

Os resultados do presente estudo mostraram alterações nos níveis de cortisol sangüíneo em pacientes com periodontite crônica generalizada, mas não houve diferença entre os grupos com e sem diabetes mellitus. Observou-se maior perda de inserção e de profundidade de bolsa em pacientes diabéticos comparados com pacientes saudáveis, corroborando com os achados de Shlossman et al. (15). Neste sentido, a hiperglicemia pode alterar a nutrição tecidual, impedir a difusão de oxigênio, a eliminação de resíduos metabólicos, aumentar a tensão da oxidação, dificultar a quimiotaxia de polimorfonucleares e macrófagos, desequilibrando a fisiologia normal do periodonto e tornando esta região mais vulnerável aos produtos da agressão microbiana (1,7,14).

Lindhe (16) relatou que a saúde periodontal é normalmente mantida quando existe um equilíbrio entre a microbiota subgengival e os fatores de resistência do hospedeiro. Quando esse equilíbrio é rompido nos tecidos periodontais, processos patológicos podem se instalar e se propagar pelo periodonto. Neste momento, em pessoas com defesas imunologicamente comprometidas, como pacientes diabéticos, pode ser observada a progressão da doença periodontal. Nos pacientes diabéticos ocorre uma resposta hiper-inflamatória representada por maiores níveis de secreção local de citocinas pró-inflamatórias. Nestes pacientes ocorre a interação AGEs-RAGEs (produtos finais da glicolisação avançada e receptores de produtos finais glicosilados, respectivamente) localizados em monócitos, macrófagos e células endoteliais, levando à ativação de mecanismo bioquímico intra-celular, produzindo um aumento da secreção de IL-1, fator de crescimento tipo-insulina e TNF- α (7,9). A resposta inflamatória pode ser humoral (com prevalência de Th2) e celular (com prevalência de Th1) (17).

Nos casos de gengivite e acúmulo de placa, a resposta é dominada por Th1 e, conseqüentemente, há menos destruição dos tecidos de sustentação. Já nos pacientes diabéticos a resposta inflamatória é orientada por Th2, induzindo a liberação de IL-4 e IL-6 que pode proporcionar o aumento da profundidade de bolsa e nível de inserção (7).

Os pacientes diabéticos também podem sofrer um agravamento do estresse tanto emocional como físico, pois têm que mudar seu estilo de vida, hábitos alimentares e são dependentes de injeção diária de insulina, fato que pode contribuir para a alteração do sistema imune. Holzhasen et al. (14) observou que a hiperglicemia pode interferir na doença periodontal por conduzir uma exagerada resposta inflamatória e prejudicar a cicatrização. No entanto, se o paciente conseguir controlar o nível glicêmico, seja por meio da insulina ou da dieta, retornará a seu equilíbrio metabólico podendo ser tratado como paciente saudável (1,7). No entanto, no presente estudo estas situações não foram avaliadas e correlacionadas, mas os pacientes apresentaram um aumento nos níveis de cortisol sanguíneo como relatado na literatura (10).

Correlacionado os achados desta pesquisa com estudos prévios, é pertinente sugerir que as alterações encontradas no nível de cortisol são passíveis de contribuir para o

desequilíbrio da fisiologia normal dos tecidos periodontais de pacientes diabéticos e pacientes apresentando somente periodontite crônica. No entanto, apesar da alteração da taxa de glicemia e cortisol, ambos foram insuficientes para agravar a doença periodontal, sugerindo que fatores genéticos, outras substâncias e mediadores provenientes do sistema imune e nervoso podem estar envolvidos na progressão da doença periodontal. Neste sentido, estudos adicionais são necessários para verificar a relação deste hormônio com outros fatores de risco para a doença periodontal.

Conclusões

Os pacientes com periodontite crônica com ou sem diabetes apresentaram maior nível de cortisol em comparação com pacientes saudáveis. Entretanto, a presença de diabetes mellitus tipo 2 não agravou a doença periodontal.

Agradecimentos

À Prefeitura Municipal de Jaraguá, Goiás, ao Prof. Marcos Mota Silva (Médico Patologista) e ao Sr. César Augusto Loiacono (técnico) – Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Santa Paula, Anápolis, Goiás.

Referências

- Kornman KS, Page R, Tonnetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: Assembling the players. *Periodontology* 2000 1997;14:33-53.
- Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol* 1992;63:338-55.
- Hugoson A, Ljungquist B, Breivik T. The relations of some negative and psychological factors periodontal disease in an adult swedish populations 50 to 80 years of age. *J Clin Periodontol* 2002;29: 247-54.
- Mealey BL, Oates TW. American Academy of Periodontology Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006;77:1289-303.
- Oppermann RV, Alchieri JC, Castro GD. Efeitos do estresse sobre a imunidade e a doença periodontal. *Rev Fac Odontol Porto Alegre* 2002;43:53-9.
- American Academy of Periodontology (AAP). International workshop for a classification of periodontal disease and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-108.
- Brunetti MC. *Periodontia Médica. Uma Abordagem Integrada*. São Paulo: Editora Senac; 2003.
- Mealey BL. Diabetes and periodontal diseases. *J Periodontol* 1999;70:935-49.
- Ress TD. Fatores de risco e indicadores periodontais. *Periodontologia* 2000 numero 6. Ed. Santos; 2005.
- Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- Saraiva EM, Fortunato JMS, Gavina C. Oscilações do cortisol na depressão e sono/vigília. *Revista Portuguesa de Psicossomática* 2005;7:1-2.
- Breivik T, Thrane P, Gjermo P, Opstad PK, Pabst R, Von Hörsten S. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation by experimental periodontal disease in rats. *J Periodontol Res* 2001;36: 295-300.
- Breivik T, Thrane P, Gjermo P, Fonnum F. Postnatal glutamate-induced central nervous system lesions alter periodontal disease susceptibility in adult Wistar rats. *J Clin Periodontol* 2001;28:904-9.
- Holzhausen M, Garcia DF, Pepato MT, Marcantonio E. The influence of short-term diabetes mellitus and insulin therapy on alveolar bone loss in rats. *J Periodont Res* 2004;39:188-93.
- Shlossman M, Knowler WC, Pettitt Dj, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1990;121: 532-6.
- Lindhe J. *Tratado de periodontologia clínica e implantodontia oral*. 4.ed. Guanabara Koogan, 2005.
- Breivik T, Thrane P, Gjermo P, Opstad PK. Glucocorticoid receptor antagonist RU 486 treatment reduces periodontitis in Fischer 344 rats. *J Periodont J Periodont Res* 2000;35:285-90.