

Danilo Lopes Ferreira Lima

**PERFIL PERIODONTAL DE PACIENTES PORTADORES DE ALTERAÇÕES
ENDÓCRINO-METABÓLICAS**

Natal-RN

2007

Danilo Lopes Ferreira Lima

**PERFIL PERIODONTAL DE PACIENTES PORTADORES DE ALTERAÇÕES
ENDÓCRINO-METABÓLICAS**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde

Orientadora: Profa Dra Delane Maria Rêgo

Natal-RN

2007

Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Centro de Ciências da Saúde

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde:
Prof. Dr. Aldo da Cunha Medeiros

Danilo Lopes Ferreira Lima

**PERFIL PERIODONTAL DE PACIENTES PORTADORES DE ALTERAÇÕES
ENDÓCRINO-METABÓLICAS**

Presidente da banca: Profa Dra Delane Maria Rêgo

Banca examinadora

Prof. Dr. Marcos Aurélio Rabelo Lima Verde

Prof Dr José Brandão Neto

Profa Dra Hébel Cavalcanti Galvão

Prof Dr Carlos Antônio Bruno da Silva

Dedicatória

Dedico este trabalho ao Sr. José Baquit, por ter sido uma mão paterna no início de minha profissão e à paciente Bruna Lopes Frazão (*in memoriam*) pela determinação que teve em viver.

Agradecimentos

Deus, na pessoa de Jesus Cristo, por ser a razão da minha existência;

a minha mãe, Elma, e todos os demais familiares pela torcida que empreendem em todos os meus projetos;

a minha avó, Helena, pelo amor dispensado durante toda minha vida;

a minha orientadora, Profa Dra Delane Maria Rêgo, pela amizade fraterna e por acreditar em mim;

os amigos, Gilberto Oliveira Filho e José Wilde Freire Júnior, pelo imenso apoio dado em terras potiguares;

os médicos Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, Mônica Fiterman Albano, Virgínia Oliveira Fernandes e Antônio Iran de Souza Barros, pelo apoio a mim concedido para realizar minha pesquisa no Hospital Universitário Walter Cantídio, em Fortaleza;

e os pacientes, meu povo carente, sempre me recebendo com o sorriso moleque do cearense, apesar das circunstâncias, minha eterna gratidão.

Resumo

Objetivo- Com a convicção de que o periodonto, muitas vezes, pode ser um sinalizador de desequilíbrios da saúde humana, os presentes estudos tiveram como objetivo investigar a situação periodontal de pacientes com distúrbios endócrino-metabólicos, destacando-se a Síndrome de Berardinelli-Seip, hipertireoidismo, hipotireoidismo e acromegalia.

Métodos- Foram avaliados 8 pacientes com Síndrome de Berardinelli-Seip, 30 hipertireóides, 30 hipotireóides e 16 acromegálicos, além de 35 pacientes que fizeram parte do grupo controle. Perda de inserção clínica, profundidade de sondagem, índice de sangramento gengival, aumento gengival e índice de dentes cariados, perdidos e obturados foram os parâmetros investigados em cada paciente. Todos os aspectos éticos foram rigidamente observados, sendo o estudo conduzido após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Fortaleza.

Resultados- A presença de periodontite foi marcante nos pacientes hipertireóides e naqueles com Síndrome de Berardinelli-Seip. Os pacientes hipotireóides mostraram pouca presença de periodontite, enquanto todos os acromegálicos apresentaram ausência de periodontite.

Conclusão- O efeito protetor dos acromegálicos em relação à periodontite é um novo achado cujos mecanismos ainda não estão claros, mas podem estar relacionados com os efeitos anabólicos do hormônio de crescimento. A presença de periodontite na Síndrome de Berardinelli-Seip pode ocorrer devido à precoce presença de diabetes. Nos hipertireóides, a alta prevalência de periodontite pode estar ligada aos efeitos dos hormônios tireoideanos no osso, explicando a menor prevalência nos hipotireóides.

Sumário

| | |
|--|-----|
| Dedicatória..... | v |
| Agradecimentos..... | vi |
| Resumo..... | vii |
| 1.INTRODUÇÃO | 1 |
| 2.REVISÃO DA LITERATURA..... | 3 |
| 3.ANEXAÇÃO DO ARTIGO PUBLICADO..... | 9 |
| 4. ANEXAÇÃO DO ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO | 23 |
| 5. COMENTÁRIOS, CRÍTICAS E CONCLUSÕES | 37 |
| 6. REFERÊNCIAS..... | 42 |
| 7. ANEXOS..... | 47 |
| 7.1 Anexo 1- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Fortaleza | |
| 7.2 Anexo 2- Ficha de exames | |
| 7.3 Anexo 3- Termo de consentimento livre e esclarecido | |
| 7.4 Anexo 4- Aspectos faciais dos pacientes portadores de Síndrome de Berardinelli-Seip | |
| 7.5 Anexo 5- Aspectos dentários dos pacientes portadores de Síndrome de Berardinelli-Seip | |
| 7.6 Anexo 6- Aceite para publicação do Journal of the International Academy of Periodontology. | |
| 7.7 Anexo 7- Publicação de artigos, capítulos de livros e resumos em anais de congressos. | |
| Abstract | |

1 INTRODUÇÃO

Nos anos 90 um novo modelo inspirou, no meio acadêmico, o surgimento de um novo ciclo na Periodontia. O marco foi o trabalho intitulado "Associação entre saúde dentária e infarto agudo do miocárdio"⁽¹⁾. Através de métodos científicos, este estudo reintroduziu a associação entre a infecção oral e outras enfermidades.

Seguindo esse raciocínio, pesquisadores realizaram estudos relacionando as doenças periodontais com várias alterações sistêmicas como doenças cardiovasculares isquêmicas^(2,3), doenças pulmonares^(4,5), nascimento de bebês prematuros e com baixo peso^(6,7), osteoporose^(8,9) e diabetes⁽¹⁰⁻¹³⁾. Assim foi consolidada uma nova linha de pesquisa, fazendo com que, durante o Workshop Mundial de Periodontia realizado em 1996, fosse introduzido o termo "Medicina periodontal" como uma área de estudo que tivesse como foco a plausibilidade biológica dessas relações.

Durante os últimos anos esse tema tem sido exaustivamente explorado, transformando a Periodontia na especialidade odontológica com maior proximidade com as demais áreas da saúde. Desde então, vários trabalhos são realizados com a participação de profissionais diversos e publicados em periódicos de Medicina^(1,2,4) e Odontologia^(5,6,8,9). A busca de evidências em torno dessa idéia veio também fortalecer a transdisciplinaridade na busca de uma compreensão da complexidade, que vai além da ciência exclusivamente centrada na especialidade.

Assim, a própria Academia Americana de Periodontologia (AAP) incorporou o pensamento e introduziu, na sua classificação das doenças periodontais⁽¹⁴⁾, a nova visão das relações sistêmicas com as gengivites e periodontites, tornando necessária uma modificação na classificação das doenças periodontais, que

levasse em consideração todos os fatores que tivessem influências na saúde periodontal, não somente os microorganismos.

Tal classificação refere às doenças periodontais que afetam somente o tecido gengival como sendo modificadas por fatores sistêmicos. São incluídas nesse tópico as gengivites associadas à puberdade, ciclo menstrual, gravidez e diabetes *mellitus* como doenças gengivais associadas ao sistema endócrino. Porém, algumas disfunções endócrinas e metabólicas não são estudadas com maior profundidade e a observação da relação destas disfunções com as patologias periodontais mais avançadas, como as periodontites, é escassa na literatura, com exceção do diabetes *mellitus*.

Duas alterações estão diretamente associadas tanto a distúrbios endócrino-metabólicos quanto à doença periodontal: o diabetes *mellitus* e a osteoporose. Desde a descrição de Seiffert, em 1862, que pesquisadores emitem as mais diversas opiniões sobre a associação entre o diabetes e alterações na cavidade bucal. A partir daí, os mais variados estudos foram realizados relacionando o diabetes às patologias bucais, principalmente, com a doença periodontal. Nesta perspectiva surgiu a intenção de pesquisar a situação periodontal de pacientes com hipertireoidismo, hipotireoidismo, acromegalia e Síndrome de Berardinelli-Seip.

Este trabalho, com sua característica interdisciplinar, envolvendo dentistas e médicos, periodontistas e endocrinologistas, pediatras e odontopediatras gerou em todos um entusiasmo intenso e a convicção de que o periodonto, muitas vezes, pode ser um sinalizador de desequilíbrios da saúde humana.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A doença periodontal é caracterizada por uma resposta inflamatória e imunológica da gengiva e estruturas subjacentes, como o osso alveolar, ao acúmulo de bactérias sobre a superfície do dente que se organizam em colônias complexas de microorganismos denominadas de biofilme dentário ou placa bacteriana^(15,16). Essas respostas inflamatórias abrangem duas categorias clínicas: a gengivite e a periodontite, com suas subdivisões⁽¹⁴⁾.

A gengivite é comum e é manifestada clinicamente com o sangramento dos tecidos gengivais, sem evidência de perda de inserção do dente ao osso alveolar ou perda óssea. A periodontite ou doença periodontal destrutiva ocorre quando a resposta inflamatória, induzida pelo biofilme nos tecidos, resulta na perda de inserção conjuntiva do dente ao osso, na reabsorção de osso alveolar e na eventual perda do dente⁽¹⁶⁾. Os sinais e sintomas clínicos que caracterizam as doenças periodontais são: tendência ao sangramento gengival acentuado, alteração do formato e da textura gengival, presença de mobilidade dentária indolor, volume gengival aumentado, gengiva vermelha e lisa, halitose e presença de cálculo⁽¹⁷⁾.

É estimado que cerca de 600 diferentes espécies de bactérias são capazes de colonizar a boca e um indivíduo pode abrigar 150 ou mais espécies. Embora existam tantas espécies presentes somente um grupo relativamente pequeno de patógenos, atuando isoladamente ou em combinação são realmente relevantes⁽¹⁸⁾. Tais espécies na sua maioria são bactérias anaeróbias gram-negativas das quais se incluem: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*⁽¹⁹⁾, *Tannerella forsythensis*⁽²⁰⁾, *Porphyromonas gingivalis*⁽²¹⁾ e *Prevotella intermédia*⁽²²⁾.

O modelo focalizado no biofilme foi considerado o ponto de partida na construção dos modelos conceituais em Periodontia. A mudança na microflora observada pelos pesquisadores demonstrou a ação bacteriana sobre o tecido gengival, definindo o primeiro período do pensamento periodontal moderno, denominado de Teoria da Placa Inespecífica. Com estudos microbiológicos, realizados notadamente na década de 70, foi demonstrado que somente a presença bacteriana não era suficiente para provocar as periodontites, e sim determinados tipos bacterianos eram mais patogênicos. Este segundo ciclo ficou conhecido como a era da Teoria da Placa Específica⁽²³⁾.

Entretanto, algo incomodava os pesquisadores. Determinados sujeitos com rigoroso controle de placa desenvolviam o tipo mais agressivo de doença periodontal, conhecida como periodontite juvenil. Sendo essa alteração a chave das pesquisas voltadas para o doente, e não para a doença, começa a ganhar destaque, na década de 80, os estudos voltados para os chamados fatores de risco, pois evidenciou-se que a resposta do hospedeiro determina a instalação e/ou progressão da doença^(24,25).

Tal compreensão permitiu que eles fossem categorizados como fatores de risco congênitos (raça, sexo, fatores genéticos/hereditários, imunodeficiências congênitas, disfunção fagocítica e síndromes como a Síndrome de Down) e fatores de risco adquiridos e ambientais (higiene oral precária, idade, uso de fenitoína, nifedipina, ciclosporina, antiinflamatórios não-esteroidais, tabagismo, imunodeficiência adquirida além da presença de doenças sistêmicas e situações de estresse)⁽²⁶⁾.

Os tecidos periodontais, por sua dinâmica, refletem muitas alterações com causas sistêmicas que vão desde deficiências nutricionais, como a deficiência de

vitaminas A, B e C⁽²⁷⁾, até doenças hematológicas como a leucemia⁽²⁸⁾ ou as desordens de imunodeficiência secundárias caracterizada por distúrbios leucocitários⁽²⁹⁾.

A noção de que infecções periodontais ou orais podem ter influência na saúde sistêmica não é um assunto tão atual. Escritos cuneiformes datados de 650 aC contam que o rei Anapper-Essa ficou curado de uma patologia sistêmica após a exodontia de dentes infectados. Os estudos de William Hunter relacionando doenças sépticas às infecções de origem oral introduziram o termo "sepsis oral". Contudo, quem introduziu a terminologia Infecção focal foi Frank Billing no ano de 1916⁽³⁰⁾.

O conceito clássico sobre infecção focal é de que "os germes, em nível dos focos, vivem em estado de relativa "latência", produzindo sintomatologia local discreta ou mesmo não a produzindo, mas invadindo o organismo intermitentemente, de modo quase imperceptível, através de pequenos surtos de bacteriemia ou de toxemia, acarretando, em consequência, quadro sintomático infeccioso sistêmico, traduzido por astenia, adinamia, febrícula vespéral, com freqüente dores musculares esparsas, por vezes metástases infecciosas em determinados departamentos orgânicos" ⁽³¹⁾.

A perspectiva de que as periodontopatias podem ser fatores de risco para alterações sistêmicas fez com que extensivas pesquisas começassem a ser realizadas a partir do final dos anos 80. O trabalho realizado em 1989⁽¹⁾ por pesquisadores finlandeses relacionando as más condições da saúde dentária ao infarto agudo do miocárdio foi o marco do retorno da teoria da infecção focal às pesquisas na Odontologia. Posteriormente, em 1996, duas novas possibilidades de associação das doenças periodontais às alterações gerais foram postuladas.

A primeira tinha como objeto de estudo a pneumonia bacteriana. Os autores já haviam realizado em 1992 um trabalho prévio⁽⁴⁾ em que observaram a colonização da placa bacteriana de indivíduos internados em unidades de tratamento intensivo por patógenos respiratórios. Então fizeram, em 1996, o caminho contrário e investigaram a doença periodontal numa relação direta com a pneumonia⁽⁵⁾. O segundo trabalho contemplando a Medicina Periodontal ocorrido em 1996 versava sobre a possibilidade da infecção periodontal ser um fator de risco para o nascimento de bebês prematuros e com baixo peso⁽⁶⁾.

Duas outras alterações completam o que eu chamo “quinteto central da Periodontia Médica”. A osteoporose e sua ação sobre o osso alveolar⁽⁸⁾ e o diabetes em uma relação bidirecional com as doenças do periodonto⁽³²⁾. A ação do diabetes na cavidade bucal vem de longa data, contudo os atuais estudos estão mais direcionados para a ação do processo infeccioso periodontal no controle metabólico do diabetes^(10-13,32).

Quanto à osteoporose ocorre o mesmo. Trabalhos realizados desde a década de 50 vinham, lentamente, sinalizando para uma provável relação até que, em 1998, um estudo colocando a osteoporose como um possível fator modificador na perda óssea oral⁽⁸⁾ incrementou a pesquisa nessa área.

O diabetes sendo uma alteração metabólica e a osteoporose como consequência de diversos distúrbios endócrinos fez com que objetivássemos nosso estudo na compreensão de que distúrbios endócrino-metabólicos tivessem uma possível associação às alterações nas estruturas periodontais.

Modificações hormonais que ocorrem na puberdade e na gravidez também produzem respostas no periodonto fazendo com que alguns trabalhos envolvendo hormônios esteróides fossem realizados e, não por menos, fossem contemplados na

classificação da AAP de 1999⁽¹⁴⁾. Todavia, raros estudos envolvendo outras alterações que induzem ao diabetes, como a Síndrome de Berardinelli e a acromegalia, ou modificam o metabolismo ósseo, como o hipertireoidismo e o hipotireoidismo foram descritos^(33,34).

Tais desordens metabólicas não têm seus perfis dentários e periodontais definidos. Acromegalia e Síndrome de Berardinelli são alterações raras que necessitam de um estudo mais aprofundado das condições bucais daqueles das quais são portadores.

A acromegalia é uma doença crônica resultante da hipersecreção de hormônio de crescimento (GH), na quase totalidade dos pacientes, devido a um adenoma benigno na glândula pituitária que apresenta, em geral, um tamanho maior que 10mm⁽³⁵⁾. Essa doença tem uma incidência anual estimada de 3-4 casos por milhão com uma prevalência de 40-60 casos por milhão podendo atingir até 90 casos por milhão^(35,36).

A acromegalia apresenta várias características orais sendo as mais comuns o prognatismo mandibular, presença de espaços interdentais, mobilidade dentária, macroglossia, lábios evertidos e edemaciados e perdas dentárias, tendo sido descrito também a presença de hiperplasia gengival^(33,37). Contudo, as manifestações orais nunca foram bem descritas na literatura e as doenças periodontais que afetam grande parte da população, poderiam estar presentes de forma prevalente nos indivíduos portadores desta patologia levando-os a uma perda dentária precoce.

A lipodistrofia generalizada congênita ou Síndrome de Berardinelli-Seip (BSCL) é uma desordem autossômica recessiva humana rara com severas conseqüências metabólicas adversas. Há aproximadamente 250 casos relatados no

mundo. Ela é caracterizada pela quase ausência de adipose tecidual desde o nascimento ou infância precoce e resistência à insulina. É acompanhada por outros achados como: acantose *nigricans*, organomegalia (hepatomegalia), hipertrigliceridemia, hiperandrogenismo e diabetes *mellitus*. Ainda podem ser observadas uma aparente hipertrofia muscular e uma reduzida tolerância ao exercício. Estenose pilórica hipertrófica infantil, veias proeminentes (flebomegalia), distúrbio do ritmo cardíaco e cardiomiopatia foram observados na musculatura não-esquelética⁽³⁸⁾.

A consagüineidade também é tida como uma das causas dessa alteração. Recentemente dois loci têm sido identificados por abrigar as mutações causando esta desordem: BSCL1 mapeado no cromossomo humano 9q34 e BSCL2 mapeado do cromossomo humano 11q13. BSCL2 parece ser uma desordem mais severa que BSCL1 com uma incidência mais alta de morte prematura e mais baixa prevalência de lipodistrofia parcial e/ou de início retardado⁽³⁹⁾. As anormalidades bioquímicas encontradas nesta síndrome têm, como um mecanismo básico, uma resposta anormal à ação da insulina e a incapacidade de produção de tecido adiposo⁽⁴⁰⁾.

Baseados em todas essas considerações nos envolvemos neste amplo projeto buscando compreender melhor as manifestações periodontais dos pacientes acometidos por tais alterações metabólicas e encontrarmos novas pistas para uma integração concreta entre a Periodontia e a Medicina.

3. ANEXAÇÃO DO ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO

Title: Dental and periodontal alterations in Berardinelli-Seip Syndrome

Authors:

Danilo Lopes Ferreira Lima ^{1,3}

Renan Magalhães Montenegro Júnior²

Virginia Oliveira Fernandes²

Antonio Iran de Sousa Barros²

Delane Maria Rêgo³

1-Dentistry Course, Universidade de Fortaleza (Unifor), Ceará, Brazil

2-Endocrinology and Diabetes Center, Walter Cantídio University Hospital, Universidade Federal do Ceará, Ceará, Brazil.

3-Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte- PPGCSA-UFRN, Rio Grande do Norte, Brazil

Corresponding author

Danilo Lopes Ferreira Lima

Av Norte 2930 Ap-203A CEP 60813-670

Bairro- Água Fria Fortaleza-Ceará-Brazil

Tel- 85-32347592

85-88827592

E-mail- lubbos@uol.com.br

Abstract

Background: Congenital generalized lipodystrophy (CGL), or Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy (BSCL), is a rare disorder, characterized by the absence of body fat and resistance to insulin. Other manifestations, such as *acanthosis nigricans*, hepatomegaly, hyperandrogenism, muscular hypertrophy, and diabetes mellitus may be seen. Although the general clinical picture of this disease has already been characterized, there has yet been no description of the dental manifestations of individuals with this disease. **Methods:** Eight patients with BSCL were assessed (4 adults and 4 children/adolescents), with ages ranging between 4 and 35 years, of which 6 had diabetes mellitus. Gingival bleeding index (GBI) was measured and periodontal probing, caries detection and visual examination of gingival volume were performed. **Results:** GBI was variable and was related to poor oral hygiene. There was a marked presence of caries and no alteration in gum tissue growth was observed. Important anomalies were detected in the periodontal examination. The patients over the age of 30 years had an aggressive and generalized form of periodontal disease, uncommon for this age. The etiology of these alterations may be the diabetes mellitus present in these patients since childhood. **Conclusion:** We concluded that a predisposition to caries must be reviewed and the periodontal disease must be systematically investigated in individuals with BSCL, since periodontitis may be seen along with the numerous systemic complications.

Key words- Berardinelli-Seip, lipodystrophy, periodontal, dental, alterations

Introduction

Congenital generalized lipodystrophy (CGL) or Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy (BSCL) [Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) n° 269700] is a rare human autosomal recessive disorder (Berardinelli, 1954; Seip, 1959) with severe adverse metabolic consequences. Approximately 250 cases from the various ethnic origins have been reported throughout the world and it is estimated that this alteration appears in 1 out of every 10 million individuals (Garg, 2004). Brazil exhibits one of the largest indices, especially in the northeast region of the country. (Gomes *et al.*, 2004)

The principal characteristic of BSCL is the almost total absence of adipose tissue from birth or early childhood (Figure 1), accompanied by other findings, including resistance to insulin, *acanthosis nigricans*, organomegaly (hepatomegaly), hypertriglyceridemia, hyperandrogenism and diabetes *mellitus* (Figueiredo-Filho *et al.*, 2004). Apparent muscular hypertrophy can be observed as well as reduced tolerance to exercise and myxedema to percussion. Infantile hypertrophic pyloric stenosis, prominent veins (phlebomegaly), cardiac rhythm disturbances and cardiomyopathy have been observed in the non-skeletal musculature (Bjornstad *et al.*, 1996; Rajab *et al.*, 2002; van Maldergem *et al.*, 2003; Santos *et al.*, 2005). The severe myocardial hypertrophy encountered signifies that cardiac involvement becomes the greatest influence in the life expectancy of patients with this syndrome (Rajab *et al.*, 2002).

Two loci that host the mutations responsible for this disorder have recently been identified: BSCL1 mapped from the human chromosome 9q34 (Garg *et al.* 1999) and BSCL2 mapped from human chromosome 11q13. BSCL2 seems to be a

more severe disorder than BSCL1 with a higher incidence of premature death and lower prevalence of partial and/or delayed onset lipodystrophy (Magre *et al.*, 2001; Heathcote *et al.*, 2002; Rajab *et al.*, 2002; van Maldergem *et al.*, 2003; Raygada and Rennert, 2005). Consanguineous sibships were observed (Heathcote *et al.*, 2002; Rajab *et al.*, 2002; Gomes *et al.*, 2004).

More recently mutations in the 1-acylglycerol-3-phosphate-O-acyltransferase 2 (AGPAT2) gene linked to chromosome 9q34 and mutations in the Seipin gene linked to chromosome 11q13 were reported. A lack of metabolically active adipose characterizes both subtypes although Seipin gene also presents a paucity of mechanical adipose tissue in the palms, soles, orbits, scalp, and periarticular regions (Simha and Garg, 2003). Seipin gene has an unknown function (Capeau *et al.*, 2005). It is suggested that a reduction in AGPAT2 enzymatic activity causes the loss of adipose tissue in BSCL. Lysophosphatidic acid is catalyzed to phosphatidic acid by AGPAT2 at the sn-2 position during the biosynthesis of glycerophospholipids and triglycerides from glycerol-3-phosphate. (Haque *et al.*, 2005; Agarwal *et al.*, 2004). Although the general manifestations of the patient with BSCL have been described in the literature, dental alterations have never been reported.

Periodontal disease is an inflammatory, infectious condition characterized by the reaction of periodontal tissues to microorganisms that accumulate on dental surfaces in organized and densely populated colonies called bacterial plaque or dental biofilm. On penetrating the gingival sulcus, these microorganisms, the majority of which are anaerobic gram-negative, may cause two categories of disease in the periodontium: gingivitis, if only the gingival tissue is affected, or periodontitis, if the alveolar bone, periodontal ligament and cementum are compromised. Periodontal

disease may also be influenced by systemic conditions (Christersson *et al.*, 1991; Loesche, 1993).

The periodontium, because of its dynamics, is a great indicator of possible systemic alterations. Since the 1990s a new concept has dominated the study of periodontal diseases, with the advent of Periodontal Medicine. Evidence has led to the belief that periodontopathies may influence the course of diabetes (Nunn, 2000; Soskolne and Klinger, 2001), creating a bidirectional relationship (Taylor, 2001) .

Individuals with Berardinelli-Seip syndrome develop diabetes mellitus at a very early age. Aware of the association between periodontopathies and diabetes, we consider it important to report possible dental and periodontal alterations in patients with this pathology.

Methodology

In this transversal descriptive study, 8 patients with BSCL, treated at the Endocrinology and Diabetes Center of Walter Cantídio University Hospital, Universidade Federal do Ceará, Brazil, were assessed. The diagnosis was based on clinical features and family history, being evident at birth or immediately afterwards due to the absence of fat, the essential criterion for its diagnosis. Of these, 4 were adults and 4 children/adolescents (3 males and 5 females). Ages ranged between 4 and 35 years (mean = 20.4 ± 12.8). Dental assessment occurred in the Dentistry Course of Universidade de Fortaleza (UNIFOR) after approval of the Research Ethics Committee and the signing of a consent form where patients were informed of the purpose of the present study.

Periodontal and dental examinations were performed. To detect carious tissue mouth mirrors and exploratory probes were used. The periodontal examination consisted of the Gingival Bleeding Index (GBI) and periodontal probing. GBI is used to analyze the oral hygiene conditions of the patient indirectly by observing the presence of inflammatory alterations in the peridontium through bleeding on probing (BOP). It is a simple examination consisting of probing the gingival margin at 4 points located on the labial/buccal, lingual, mesial and distal surfaces, in order to observe the amount of bleeding surfaces. The index is obtained in percentages, through the relation between the bleeding surfaces and all the surfaces examined. We used the OMS probe for this purpose.

Periodontal probing, using UNC-15 periodontal probe, was performed at 6 different points on each tooth. Probing depths (PD) from 4mm were recorded and classified from 4 to 6mm and greater than 6mm (>6mm). Clinical attachment loss (CAL) was evaluated from 5 to 7mm and greater than 7mm (>7mm). The degree of gingival overgrowth was scored and the criteria used was: Score 0 = no gingival overgrowth; Score 1 = mild gingival overgrowth; thickening of the marginal gingiva; lobular granulation of the gingival pocket; overgrowth covering the gingival third of the crown or less; Score 2 = moderate gingival overgrowth; overgrowth extending to the middle of the crown; and Score 3 = severe gingival overgrowth; overgrowth covering two thirds of the crown or the whole attached gingiva was affected.(Pernu *et al.*, 1992)

Results

In this group 6 had diabetes mellitus, 2 hyperinsulinemia, 4 were glucose-intolerant and 2 had dyslipidemia. *Acanthosis nigricans* was observed in half of the

patients, six had hepatomegaly and of these 4 had steatosis detected by abdominal ultrasound imaging. (Table 1)

Table 1- Presence of comorbidities and signs: Diabetes *Mellitus* (DM), *Acanthosis Nigricans* (AN), Hyperinsulinemia (H), Glucose-Intolerance (GI), Dyslipidemia (D), Hepatomegaly (Hm), Hepatic Steatosis (S), Polycystic Ovary (PO) and Primary Hypothyroidism (PH).

| <i>Patients</i> | <i>DM</i> | <i>AN</i> | <i>H</i> | <i>GI</i> | <i>D</i> | <i>Hm</i> | <i>S</i> | <i>PO</i> | <i>PH</i> |
|-----------------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| I | + | + | + | | + | + | + | + | |
| II | + | | | + | | + | | | |
| III | + | + | | + | | | | | |
| IV | + | | + | + | | | | + | |
| V | + | + | | | | + | + | | |
| VI | | | | | | + | + | | |
| VII | | | | | | + | | | + |
| VIII | + | + | | + | + | + | + | | |

The eight patients with BSCL were subdivided into two groups. The adult group (Group 1), represented in table 2, had a mean age of 31 ± 5.5 years and was composed of three female patients (I,II,IV) and one male (III), all of whom had diabetes mellitus. When we performed GBI nearly all showed a high degree of bleeding with a mean of 83.3 ± 33.5 .

Table 2- Group of Adults - Age, Probing Depth (PD), Clinical Attachment Loss (CAL)Gingival Bleeding Index (GBI), Index of Decayed, Missing and Filled Teeth (DMFT) and Gingival Overgrowth (GO).

| <i>Patients</i> | <i>Age</i> | <i>PD</i> | <i>CAL</i> | <i>GBI(%)</i> | <i>DMFT</i> | <i>GO</i> |
|-----------------|--------------|-----------|------------|-----------------|----------------|-----------|
| I | 23 | Absent | Absent | 33 | 23 | Score 0 |
| II | 32 | >6mm | >7mm | 100 | 30 | Score 0 |
| III | 34 | >6mm | >7mm | 100 | 32 | Score 0 |
| IV | 35 | >6mm | >7mm | 100 | 14 | Score 0 |
| Mean/SD | 31 ± 5.5 | | | $83.3 \pm 33,5$ | 24.8 ± 8.1 | |

Discussion

Dental caries and periodontal disease presented prematurely and in a very destructive form in the patients with BSCL. High caries activity was verified in all age groups, with the exception of the youngest (4 years). The high caries incidence in two members of the same family requires an investigation of the oral conditions of the entire family in order to compare those with and without BSCL.

One factor that could lead to the high prevalence of caries is the type of diet that the patient with lipodystrophy follows. Due to insufficient caloric reserves, caused by the absence of adipose tissue, the patient is limited in the energy substrate metabolism of lipids. It is supposed that the patient adopts a hypercaloric diet as a form of compensation.

It is known that constant food ingestion modifies salivary pH levels, favoring bacterial action and consequently the cariogenic process. In order to exercise bacterial control, the patient would require effective mechanical removal of dental plaque. This effectiveness was not demonstrated by the study group, verified by the high GBI levels observed.

Authors have reported cases of generalized congenital lipodystrophy that showed evidence of intellectual compromise. They have emphasized both the existence of mental retardation and pronounced learning disabilities, compromised sociability along with aggressive behavior and motor inability (Quiñonero *et al.*, 1992; Reis *et al.*, 2004). Patients with this syndrome may have difficulty in learning toothbrushing and oral hygiene habits, because of this possible intellectual and motor deficiency.

An important finding was the presence of advanced periodontitis in the adult group, affecting 2 out of the 4 adults examined.

We believe that the main cause of this periodontal destruction lies not with oral hygiene, but rather with diabetes mellitus, of which they suffered. Insulin resistance syndrome develops from childhood in individuals with BSCL. The cumulative effect of this pathology and the relation existing between diabetes and periodontal disease may be the key for explaining the prevalence in the patients studied (Nunn, 2000; Soskolne and Klinger, 2001; Taylor, 2001). Xerostomia caused by diabetes may also facilitate increased caries indices (Costa *et al.*, 2004).

There are areas in Brazil, such as the Seridó region in the state of Rio Grande do Norte (Fu *et al.*, 2004), where the prevalence of BSCL is among the highest in the world. Complementary studies investigating other populations must be performed to obtain more evidence about the presence of advanced periodontitis. This is vital for prevention, early diagnosis and correct treatment, aiming at improved glycemic control of diabetes and optimized oral health conditions. The monitoring of oral health in patients with this syndrome plays an important role in the sociability and acceptance of the individual affected by a series of physical and biological alterations.

References

1. Agarwal, A.K., Barnes, R.I., Garg, A. Genetic basis of congenital generalized lipodystrophy. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2004;28(2):336-9.
2. Armitage, G.C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology* 1999;4:1-6.
3. Berardinelli, W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 case. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1954; 14:193-204.

4. Bjornstad, P.G., Foerster, A., Ihlen, H. Cardiac findings in generalized lipodistrophy. *Acta Paediatrica Supplement* 1996; 413:39-43.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Projeto SB 2000: Condições de saúde bucal da população brasileira. Relatório Final. Brasília, DF, 2004. Available in: www.saude.gov.br
6. Capeau, J., Magre, J., Lascols, O., *et al.* Diseases of adipose tissue: genetic and acquired lipodystrophies. *Biochemical Society Transaction* 2005;33(Pt 5):1073-77.
7. Christersson, L.A., Zambon, J.J., Genco, R.J. Dental bacterial plaques. Nature and role in periodontal disease. *Journal of Periodontology* 1991; 18(6): 441-6.
8. Costa, C.C., Resende, G.B., Souza, J.M., *et al.* Study of the oral manifestations in diabetic children and their correlation variables. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2004;48(3):374-378.
9. Figueiredo-Filho, P.P., Val, A.C., Diamante, R., Cunha, C.F., Norton, R.C., Lamounier, J.A., Leão, E. Lipodistrofia generalizada congênita. *Jornal de Pediatria* 2004;80(4):333-6.
10. Fu, M., Kazlauskaitė, R., Baracho, M.F.P., *et al.* Mutations in *Gng31g* *AGPAT2* in Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy and Brunzell Syndrome: Phenotype Variability Suggests Important Modifier Effects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:2916-2922
11. Garg, A., Wilson, R., Barnes, R. A gene for congenital generalized lipodistrophy maps to human chromosome 9q34. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84(9):3390-4.
12. Garg, A. Acquired and Inherited Lipodystrophies. *New England Journal of Medicine* 2004;350: 1220- 34.

13. Gomes, K.B., Fernandes, A.P., Ferreira, A.C., *et al.* Mutations in the seipin and AGPAT2 genes clustering in consanguineous families with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy from two separate geographical regions of Brazil. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89(1):357-61.
14. Haque, W., Garg, A., Agarwal, A.K. Enzymatic activity of naturally occurring 1-acylglycerol-3-phosphate-O-acyltransferase 2 mutants associated with congenital generalized lipodystrophy. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;327(2):446-53.
15. Heathcote, K., Rajab, A., Magre, J., *et al.* Molecular analysis of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in Oman: evidence for multiple loci. *Diabetes*. 2002; 51(4):1291-3.
16. Loesche, W.J. Bacterial Mediators in Periodontal Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 1993;16(4):203-10.
17. Magre, J., Delepine, M., Khallouf, E., *et al.* Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nature Genetics*. 2001; 28(4):365-70.
18. Nunn, M.E. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontology 2000* 2003; 32:11-23.
19. Quiñonero, M.A., Leon, R.G., Ortigosa, M.A.G., *et al.* Lipodistrofia Generalizada Congênita. *Anales Espanoles de Pediatria* 1992;37(2):173-74.
20. Pernu, H.E., Pernu, L.M.H., Huttunen, K.R.H., Nieminen, P.A., Knuuttila, M.L.E. Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors. *Journal of Periodontology* 1992; 63:548-53.

21. Rajab, A., Heathcote, K., Joshi, S., Jeffery, S., Patton, M. Heterogeneity for congenital generalized lipodystrophy in seventeen patients from Oman. *American Journal of Medical Genetics*. 2002; 110(3):219-25.
22. Raygada, M., Rennert, O. Congenital generalized lipodystrophy: profile of the disease and gender differences in two siblings. *Clinical Genetics* 2005; 67(1):98-101.
23. Reis, O.L.L., Pedroso, E.R.P., Campos, A.R., *et al.* Síndrome de Berardinelli- Descrição de um caso. *Revista Médica de Minas Gerais* 2004;4(4):51-4.
24. Santos, M.G.N., Medeiros, T.M.D., Baracho, M.F.P., Brandão-Neto, J., Gurgel, A.M.C., Silva, A.S.C. Lipodistrofia generalizada congênita: correlação com leptina e outros aspectos bioquímicos. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2005; 20(suppl 1):190-5.
25. Seip, M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestation: a new diencephalic syndrome? *Acta Paediatrica* 1959;48:555-74
26. Simha, V. Garg, A. Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with congenital generalized lipodystrophy caused by mutations in the AGPAT2 or seipin genes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88(11):5433-7.
27. Soskolne, W.A., Klinger, A. The Relationship Between Periodontal Diseases and Diabetes: An Overview. *Annals of Periodontology* 2001; 6(1):91-8.
28. Taylor, G.W. Bidirectional Interrelationships Between Diabetes and periodontal Diseases: An Epidemiologic Perspective. *Annals of Periodontology* 2001; 6(1):99-112

29. Van Maldergem, L., Magre, J., Khallouf, T.E., *et al.* Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Journal of Medical Genetics*. 2003; 40(2):150.
30. Viégas, R.F.M., Diniz, R.V.Z., Viégas, T.M.R.F., Lira-Filho, E.B., Almeida, D.R. Cardiac Involvement in Total Generalized Lipodystrophy (Berardinelli- Seip Syndrome). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2000; 5(3):246-8.

4. ANEXAÇÃO DE ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO

Title: Absence of periodontitis in acromegalic patients: a protective effect of growth hormone excess?

Abstract

Acromegaly is a rare metabolic disorder caused by increased growth hormone (GH) secretion. Common oral features are prognatism, increased interdental spaces, macroglosia, and dental mobility. However, not much is known about the periodontal status of acromegalics, the aim of this study. The periodontal status of sixteen acromegalic subjects was investigated and compared with twenty controls (similar socio-economic profile and age). They were selected among thirty patients attending the Neuroendocrinology Clinic of the Endocrinology and Diabetes Service at the Federal University of Ceará (UFC). Periodontal probing, followed by the assessment of gingival overgrowth, tooth loss and mobility, and malocclusion was performed. Acromegalic patients' didn't presented periodontitis and all of them had complete absence of periodontal pockets, while 50% of the control group presented periodontitis. All acromegalic patients presented dental mobility degree 1, mainly in the anterior inferior teeth. Malocclusion (100%) and diastemas (93,75%) were also present in these patients. The protective effect of acromegaly on periodontitis is a new finding, whose mechanisms are not yet elucidated, but may be related to the anabolic effects of GH and IGF-I on bone.

Introduction

Acromegaly is a chronic disease due to growth hormone (GH) hypersecretion, mostly caused by a benign adenoma of the pituitary gland. This adenoma usually measures over 10mm ¹. It is a rare condition, with an estimated annual incidence of 3-4 cases per million and a prevalence of 40-60 cases per million worldwide ^{2,3}. The

GH hypersecretion increase insulin-like growth factor (IGF-I), which affects bone metabolism⁴.

The change in appearance, characterized by enlargement of the feet, hands and mandible, is remarkable, but cardiovascular, metabolic, and respiratory complications as well as neoplasias are also present in patients with this disorder³. These systemic problems are responsible for the reduced quality of life. In these patients, life expectancy is shortened by an average of 10 years. When diabetes or heart disease are already present at the time of diagnosis the life expectancy is even shorter⁵.

Acromegaly exhibits various oral characteristics, most commonly prognathism, macroglossy, everted and edematous lips, tooth mobility, interdental spaces (diastemas) and tooth loss^{6,7}, and more rarely, gingival overgrowth⁸. Diastemas, and more significantly tooth mobility, are oral clinical manifestations that suggest the presence of periodontitis. Although these alterations are often observed in acromegalic patients, there is a lack of information regarding the periodontal status of these patients in the literature.

Periodontal diseases are the second major cause of tooth loss and this disease is a common finding in some systemic diseases⁹. Evidence suggests that periodontitis may be a risk factor to ischemic cardiovascular disease, pulmonary disorders, preterm births and low birth weight^{10,11,12}. Risk factors associated to periodontal disease include tobacco use, traumatic occlusion and diabetes mellitus¹³. The last one affects 19 to 56% of acromegalic patients.¹⁴ Thus, the aim of the present study was to assess the periodontal status of patients with acromegaly attended at a reference hospital in the state of Ceará, Brazil.

Materials and Methods

This investigation is a cross-sectional study of 16 acromegalic patients, selected among thirty patients attending the Neuroendocrinology Clinic of the Endocrinology and Diabetes Service at the Federal University of Ceará (UFC). The control group consisted of 20 individuals, presenting similar age and socioeconomical status, seeking treatment at the University of Fortaleza (UNIFOR) dental clinic facilities.

All ethical aspects were rigidly observed, being the study conducted after its approval by the UNIFOR Research Ethics Committee. All patients gave informed consent to participate in this study.

Patients' clinical data were obtained using their hospital charts, and dental examinations were performed at UNIFOR dental clinic. Glucose tolerance status of all patients was evaluated to diagnose the presence of diabetes *mellitus*. They were also questioned about tobacco use.

Diagnosis of acromegaly was performed through basal determinations of GH (Quimiluminescence), and insulin-like growth factor, IGF-I (IRMA), and GH level after oral glucose tolerance test (OGTT)- 75 grams of glucose orally (15). It was considered diagnostic a GH nadir greater than 1 ng/L during OGTT, which was indicated when IGF-1 was above the reference range for sex and age and/or GH>0,4 ng/L, except for patients with diabetes, where only basal values were obtained¹⁵. Glucose tolerance of acromegalic patients was evaluated using diagnostic criteria from the *American Diabetes Association*¹⁶.

All dental examinations were performed by the same experienced periodontist. Periodontal pockets depth were evaluated using a UNC -15 periodontal probe at six different points of each tooth. Individuals with probing depth (PD) < 4mm with no

clinical attachment loss (CAL) were deemed healthy; those with PD between 4 and 6mm and CAL of up to 4mm as having chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support¹⁷ and those with PD \geq 6mm and CAL greater than 4mm as having chronic periodontitis with advanced loss of periodontal support¹⁸. Using clinical criteria, subjects were also classified as having or not aggressive chronic periodontitis¹⁹.

Bleeding on probing (BOP), considered an objective inflammatory parameter in periodontitis establishment, was measured using Gingival Bleeding Index (GBI). GBI \leq 0,1 was considered as low risk for the development of periodontitis²⁰. Tooth mobility levels were evaluated and classified as degrees 1, 2 and 3²¹. Presence of diastemas and malocclusion were also assessed.

Results were described using mean \pm standard deviation for continuous variables, and proportions for cathegoric variables. Significance level was set at $p=0,05$. Independent t test was used to compare periodontal status between the acromegalic and the control group. The statistical software SPSS 12.0 (SPSS inc, Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis.

Results

A total of 16 acromegalic patients were assessed, eight (50%) male and eight (50%) female, with mean age of 45.8 ± 11.8 years, being 13 above 40 year of age. Two (12,5%) patients of this group were tobacco users. The mean age at diagnosis was 41.4 ± 10.3 years (Table 1). Control group mean age was 41.5 ± 10.5 years, ranging from 23 to 65 years, and consisting of 11 (55%) females and 9 (45%) males. None of the patients were tobacco users.

On magnetic resonance imaging (MRI), 13 (81.25%) of the acromegalic patients presented pituitary macroadenomas, and 3 (18.75%) pituitary

microadenomas (6.25%). Seven patients (43.75%) were diabetics, four (25%) presented impaired glucose tolerance (pre-diabetes) and five (31,25%) normal glucose tolerance; 10 patients also presented hypertension (Table 1). No patients in the control group presented metabolic disorders, including diabetes.

Transsphenoidal hypophysectomy (surgical adenoma removal) was performed on 10 (62.5%) patients, four (25%) underwent radiotherapy and 13 (81.25%) used or were using 10 to 30 mg of octreotide (Sandostatin-LAR[®]) per month. Octreotide is a synthetic form of a brain hormone, somatostatin, which stops GH production (Pless, 2005). Four patients (25%) used all three treatment modalities, five (31.25%) up to two treatment modalities and only two (12.5%), recently diagnosed patients, had not received any treatment at that time of this investigation.

Table 1- Clinical presentation at the time of evaluation of the sixteen acromegalic patients studied.

| Patient | Sex | Age | AD | MRI | Therapeutics | | | GH (ng/L) | IGF-I (ng/ml) | Comorbidities |
|---------|-----|---------|---------|-------|--------------|----|------|-----------|-----------------|---------------|
| | | (years) | (years) | | Sur | Rx | Octr | | | |
| I | M | 41 | 38 | Macro | + | - | + | 0.30 | 0.67 (0.34-1.9) | H, DM |
| II | F | 41 | 40 | Macro | + | - | + | 0.10 | 0.8 (0.45-2.2) | H |
| III | F | 44 | 37 | Micro | + | + | + | 0.89 | 2.05 (0.45-2.2) | DM |
| IV | F | 30 | 25 | Macro | + | - | + | 2.96 | 1.23 (0.45-2.2) | H, DM |
| V | M | 51 | 50 | Macro | - | - | + | 3.46 | 534 (80-283) | H, DM |
| VI | M | 35 | 33 | Macro | + | - | + | 0.33 | 1.12 (0.34-1.9) | H |

| | | | | | | | | | | |
|------|---|----|----|-------|---|---|---|------|-----------------|--------|
| VII | M | 60 | 42 | Macro | + | + | + | 37,5 | 2.4 (0.34-1.9) | H, IGT |
| VIII | M | 42 | 53 | Macro | + | - | - | 36.7 | 696 (87-283) | DM |
| IX | F | 41 | 40 | Macro | - | - | + | 64.2 | 2.55 (0.45-2.2) | IGT |
| X | F | 31 | 30 | Macro | - | - | + | 2.00 | 1.62 (0.45-2.2) | H, IGT |
| XI | F | 68 | 58 | Macro | + | + | + | 2.68 | 379 (78-258) | H, DM |
| XII | F | 71 | 61 | Micro | - | - | + | 4.58 | 2.02 (0.45-2.2) | - |
| XIII | M | 42 | 42 | Micro | - | - | - | 2.54 | 3.52 (0.34-1.9) | H |
| XIV | M | 42 | 35 | Macro | + | + | + | 1.66 | 541 (101-303) | IGT |
| XV | M | 49 | 49 | Macro | - | - | - | 77.0 | 2.99 (0.34-1.9) | H, DM |
| XVI | F | 44 | 30 | Macro | + | - | + | 2.45 | 732 (101-303) | - |

AD= Age at diagnosis; MRI= magnetic resonance imaging; Sur= surgery; Rx= radiotherapy; Octr= octreotide; M= male; F= female; Macro= macroadenoma; Micro= microadenoma; GH= growth hormone; IGF-I= insulin-like growth factor; H= hypertension; DM= diabetes mellitus; IGT= impaired glucose tolerance

When evaluated periodontal status in the acromegalic patients, it was observed that none of the patients presented periodontitis. None of them had periodontal pockets, once they all presented probing depth lower than 4mm. In the control group 10 patients (50%) had periodontitis, 4 (20%) chronic periodontitis with advanced loss of support and 6 (30%) chronic periodontitis with slight/moderate loss of support (p= 0.00). (Table 2)

Table 2 – Frequency of periodontal disease of acromegalic patients and controls.

| Periodontal disease | Control | | Acromegalic | |
|--|---------|-------|-------------|-------|
| | n° | % | n° | % |
| Absent | 10 | 50.0 | 16 | 100.0 |
| Chronic periodontitis (Slight to moderate) | 6 | 30.0 | - | - |
| Chronic periodontitis (Advanced) | 4 | 20.0 | - | - |
| Total | 20 | 100.0 | 16 | 100.0 |

Chi-square. $p=0.00$.

All 16 acromegalic patients presented tooth mobility (degree I), notably in the lower anterior teeth. Malocclusion, showing Angle's class III or crossbite were also noted in all these patients. Diastemas were found in 15 (93.75%) of the 16 patients, while gingival recession was observed in eight (50%) patients. However, this gingival recession was presented in very localized areas, and with less than 4 mm of CAL. Bleeding on probing with GBI > 0,1 was observed in nine (56,2%) of the 16 patients. (Table 3).

Table 3 – Periodontal manifestations and tobacco use of the sixteen evaluated acromegalic patients.

| Patient | PP | Mob | Diastemas | Malocclusion | Recession | GBI | Tobacco |
|---------|----|-----|-----------|--------------|-----------|------|---------|
| I | - | + | + | + | - | 0,62 | - |
| II | - | + | + | + | + | 1,0 | - |
| III | - | + | - | + | + | 0,0 | + |
| IV | - | + | + | + | + | 0,13 | - |
| V | - | + | + | + | - | 0,05 | - |
| VI | - | + | + | + | + | 0,37 | - |
| VII | - | + | + | + | + | 0,15 | - |
| VIII | - | + | + | + | + | 0,13 | + |
| IX | - | + | + | + | - | 0,0 | - |

| | | | | | | | |
|------|---|---|---|---|---|------|---|
| X | - | + | + | + | - | 0,19 | - |
| XI | - | + | + | + | - | 0,06 | - |
| XII | - | + | + | + | + | 0,0 | - |
| XIII | - | + | + | + | - | 0,05 | - |
| XIV | - | + | + | + | - | 0,11 | - |
| XV | - | + | + | + | + | 0,85 | - |
| XVI | - | + | + | + | - | 0,0 | - |

PP= Periodontal pocket; Mob= tooth mobility; GBI=Gingival Bleeding Index

The control group presented 23,5±6,1 teeth while acromegalics presented 20,1±8,1 teeth. No statistic difference was observed between these two groups (p>0,05).

Discussion

Many orofacial features of acromegalic patients have been reported in the literature. Pronounced mandibular prognathism, macroglosia, diastemas and tooth mobility are the most evident findings^{6,7}, with gingival overgrowth been seldomly reported⁸. However, to date, not much is known about the periodontal status of these patients.

The most significant finding of this study was the complete absence of periodontitis in the acromegalic patients despite the presence of several risk factors, such as diabetes *mellitus*, age and tobacco use²².

Diabetes *mellitus* is a clear risk factor for periodontal disease¹³. However, in this study, even with the high prevalence of acromegalic patients with glucose metabolism abnormalities and half of the acromegalic patients presenting diabetes *mellitus*, no sign of periodontitis was noted in any of the patients.

As related in the literature, the presence of diastemas was also observed. One of the causes of diastemas is pathologic tooth migration (PTM), which is a frequent

finding in periodontitis. Studies have demonstrated a variation in PTM between 30.03% and 55.8% in the lower anterior sextant of patients with periodontitis^{23,24}. Many factors, such as periodontal tissue support loss, malocclusion, periapical inflammation and lip and tongue pressure may influence the onset of PTM²⁵. The results of this study suggest that the presence of diastemas in the acromegalic patients is not related to periodontitis. In this case, one factor that may favor diastema is the increased mandibular volume found in most of these patients⁶. Macroglosia, commonly found in acromegalic patients, may also promote the onset of interdental spaces and dental mobility through the pressure of the tongue on the teeth²⁶.

Tooth mobility is also a common dental finding in acromegalics. All patients studied exhibited class-1 mobility, found mainly in the lower incisor region, and nearly all presented it with diastemas, confirming literature data⁷. However, when probing depth was performed to verify the presence of periodontitis, no acromegalic patient presented periodontal pocket depth over 4mm.

Severe occlusal trauma, due to malocclusions, which, in these patients, varied from simple crossbites to Angle's class III may be yet another component that favors dental mobility. The significant masticatory force resultant from exaggerated mandible enlargement and muscle hypertrophy is an additional factor. Existing occlusal trauma may be one causal factor of gingival recession, seen in 50% of the acromegalics patients examined in this study. This recession was observed mainly close to edentulous regions²⁷.

The destructive action on the alveolar bone caused by periodontopathies has made periodontal esthetic and functional reconstruction one of the main objectives of periodontics. Several biomaterials and proteins have been tested over the last 20

years for the preservation of periodontal structures and regeneration of lost support tissue. Guided tissue regeneration and growth factors such as fibroblast growth factor (FGF), platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF), bone morphogenic proteins (BMP) and insulin-like growth factor (IGF-I) are among the materials tested²⁸.

The GH is a hormone with anabolic effects on bone tissue that promotes IGF-I secretion²⁹. GH increases bone formation via a direct interaction with GH receptors on osteoblasts and via local production of IGF-I (autocrine/paracrine action)³⁰. Thus, in the presence of GH excess, a high alveolar bone formation may occur^{31,32}. IGF-I plays an important role in skeletal development by promoting chondrocyte proliferation and maturation, while inhibiting apoptosis to form bone of appropriate size and strength³³, being like this an important growth factor for the skeleton. Additionally, a possible beneficial role of IGF-I combined with PDGF in the treatment of periodontal bone defects and IGF-I impact on specific cells, such as periodontal ligament fibroblasts, have been recently postulated, which may explain the apparent protective effect for periodontitis in the acromegalic patients seen in this study^{34,35}.

The protective effect of periodontitis in acromegalic patients is a new finding, whose mechanisms are not yet clear, but may be related to the anabolic effects of GH and IGF-I on bone. As acromegaly diagnosis generally occur very late, the changing of oral aspects can make the dentist or the periodontist an important health professional in the early detection of this disease, through early detection of these alterations. Improvement in the treatment and the control of acromegaly can happen when the disease is diagnosed early, further improving the life of these patients.

References

1. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990 **322**: 966-977.
2. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, *et al.* Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest* 1993 **16**: 181–187.
3. Colao A, Ferone D, Marzullo P, *et al.* Systemic complications of acromegaly: epidemiology, patogénesis and management. *Endocr Rev* 2004 **25**: 102-52.
4. Agnusdei D, Gentilella R. GH and IGF-I as therapeutic agents for osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2005 **28**: 32-6.
5. Kleinberg DL. New roles and challenges in neurosurgery of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2005 **28**: 88-91.
6. Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, *et al.* Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly. *J Craniomaxillofac Surg* 2003 **31**: 80-7.
7. Feelders RA, Delwel EJ, de Baat C. Acromegaly. Treatment of the casual factor and the oral sequelae. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2004 **111**: 20-2.
8. Capoglu I, Yilmaz AB, Unuvar N, *et al.* Gingival enlargement in acromegaly. *Endocrine* 2002 **18**: 207-210.
9. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999 **4**: 1-6.
10. Mattila KJ, Pussinen PJ, Paju S. Dental infections and cardiovascular diseases: a review. *J Periodontol* 2005 **76**: 2085-8.
11. Scannapieco FA, Wang B, Shiau HJ. Oral bacteria and respiratory infection: effects on respiratory pathogen adhesion and epithelial cell proinflammatory cytokine production. *Ann Periodontol* 2001 **6**: 78-86.
12. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, *et al.* Periodontal infections as a possible risk

- factor for preterm low birth weight. *J Periodontol(supp)* 1996 **64**: 1103-13.
13. Soskolne WA, Klinger A. The Relationship Between Periodontal Diseases and Diabetes: An Overview. *Ann Periodontol* 2001 **6**: 91-8.
 14. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res* 2001 **34**: 1429-33.
 15. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, *et al.* Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000 **85**: 526-9.
 16. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997 **20**: 1183-97.
 17. American Academy of Periodontology-Position paper. Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. *J Periodontol* 2000 **71**: 853-855.
 18. American Academy of Periodontology-Position paper. Parameter on chronic periodontitis with advanced loss of periodontal support. *J Periodontol* 2000 **71**: 856-858.
 19. American Academy of Periodontology-Position paper. Parameter on aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2000 **71**: 867-869.
 20. Lang NP, Adler R, Joss A, *et al.* Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol* 1990 **17**: 714-721.
 21. Carranza FA. *Diagnóstico clínico*. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. *Periodontia Clínica*. 9th ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan AS, 2004, 384-402.
 22. Albandar JM. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005 **49**: 517-532,v-vi.

23. Martinez-Canut P, Carrasquer A, Magan R, *et al.* A study on factors associated with pathologic tooth migration. *J Clin Periodontol* 1997 **24**:492-497.
24. Towfighi P, Brunsvold M, Storey A, *et al.* Pathologic migration of anterior teeth in patients with moderate to severe periodontitis. *J Periodontol* 1997 **68**: 967-972.
25. Brunsvold MA. Pathologic tooth migration. *J Periodontol* 2005 **76**: 859-866.
26. Proffit W. Equilibrium theory revisited: Factors influencing position of the teeth. *Angle Orthod* 1978 **48**: 75-186.
27. Gher ME. Changing concepts. The effects of occlusion on periodontitis. *Dent Clin North Am* 1998 **42**: 285-99.
28. Franceschi RT. Biological approaches to bone regeneration by gene therapy. *J Dent Research* 2005 **84**: 1093-103.
29. Ueland T. GH/IGF-I and bone resorption in vivo and in vitro. *Eur J Endocrinol* 2005 **152**: 327-332.
30. Isaksson OG, Ohlsson C, Bengtsson BA, *et al.* GH and bone--experimental and clinical studies. *Endocr J* 2000 **47**: S9-16.
31. Li H, Bartold PM, Young WG, *et al.* Growth hormone induces bone morphogenetic proteins and bone-related proteins in the developing rat periodontium. *J Bone Miner Res* 2001 **16**: 1068-76.
32. Haase HR, Ivanovski S, Waters MJ, *et al.* Growth hormone regulates osteogenic marker mRNA expression in human periodontal fibroblasts and alveolar bone-derived cells. *J Periodontal Res* 2003 **38**: 366-374.
33. Wang Y, Nishida S, Sakata T, *et al.* Insulin-Like Growth Factor-I Is Essential For Embryonic Bone Development. *Endocrinology* 2006 **147**: 4753-61.

34. Han X, Amar S. IGF-1 signaling enhances cell survival in periodontal ligament fibroblasts vs.gingival fibroblasts. *J Dent Research* 2003 **82**: 454-9.
35. Chen FM, Zhao YM, Wu H, *et al.* Enhancement of periodontal tissue regeneration by locally controlled delivery of insulin-like growth factor-I from dextran-co-gelatin microspheres. *J Control Release* 2006 **114**: 209-22.

5 COMENTÁRIOS, CRÍTICAS E SUGESTÕES

A idéia da formação de um homem integral remonta desde a antiga Grécia e a integração dos saberes foi marcante em vários momentos históricos, passando pelo Renascimento e pelo Iluminismo. Porém, com o pensamento cartesiano (René Descartes, 1596-1650) e o uso disciplinado da razão, é iniciado um modelo que influenciou profundamente o pensamento científico pelos séculos seguintes. A fragmentação do conhecimento gerada pelo modelo cartesiano foi a base para a consolidação das especializações e o nascimento da disciplinaridade ⁽⁴¹⁾.

As ciências sociais, ambientais e filosóficas foram as primeiras a dar um passo adiante na busca de uma integração dos conhecimentos. Somente no final do século passado, as ciências da saúde começaram a vislumbrar uma saúde mais holística, onde o saber científico não fosse tão dividido. Começa então, a surgir na nossa área, a idéia da interdisciplinaridade.

A interdisciplinaridade é considerada uma inter-relação e interação das disciplinas a fim de atingir um objetivo comum. É a reunião de diferentes disciplinas articuladas em torno de uma mesma temática com diferentes níveis de integração. Ocorre aí, uma exploração das potencialidades de cada disciplina de forma interdependente na busca de um novo conhecimento. ^(41,42)

Surgem também os conceitos de multidisciplinaridade e transdisciplinaridade. A multidisciplinaridade ou pluridisciplinaridade, como o conjunto de disciplinas que se agrupam em torno de um dado tema desenvolvendo investigações e análises isoladas por diferentes especialistas, poderia ser considerada um avanço já que esta abordagem ultrapassa as disciplinas, porém com características cartesianas já que não são estabelecidas relações conceituais ou metodológicas entre as disciplinas se

inscrevendo no quadro da pesquisa disciplinar. Já a transdisciplinaridade pode ser entendida como uma radicalização do conceito de interdisciplinaridade, pois várias disciplinas são participantes de um mesmo pressuposto teórico e operacional, tendo o mesmo campo de atuação. A transdisciplinaridade se situa, ao mesmo tempo, entre as disciplinas, através destas e além de toda e qualquer disciplina. É a presença de vários níveis de realidade que interessa à pesquisa transdisciplinar ^(41, 43).

Na construção do conhecimento estão situadas a disciplinaridade, a multidisciplinaridade, a interdisciplinaridade e a transdisciplinaridade. É na visão interdisciplinar que surge nosso estudo, indo ao encontro do novo paradigma existente na Periodontia, chamado de Medicina Periodontal. A compreensão e disponibilidade da equipe do Setor de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará, foi a chave para a realização do presente trabalho. Todos os pacientes que se propuseram em participar do nosso estudo eram atendidos no referido setor. Para início da coleta de dados obteve-se uma aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Fortaleza (UNIFOR) sob o parecer nº181/2005 (ANEXO 1). Também, fez-se necessária a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 3) por parte do sujeito pesquisado ou por algum responsável devidamente identificado, no caso de menores ou por aquele que detenha a curatela no caso de pessoas com incapacidades que os tornem sem discernimento necessário para os atos da vida civil.

Para realização dos exames todo o material foi autoclavado e esterilizado de acordo com as regras de biossegurança. O respeito pelos princípios éticos e bioéticos e o entendimento de que esses aspectos devem ser rigidamente observados fez com que os pacientes examinados pudessem ser encaminhados

para os serviços de atendimento odontológico da UNIFOR e para meu consultório privado para a realização de procedimentos odontológicos. Restaurações, exodontias, profilaxias e próteses foram realizadas obedecendo às regras da beneficência que a pesquisa deve gerar.

Foram avaliados 8 pacientes portadores da Síndrome de Berardinelli, 16 acromegálicos, 30 hipotireóideos e 30 hipertireóideos, além de 35 pacientes que fizeram parte do grupo controle. A exposição do que é a doença periodontal e sua influência na saúde sistêmica dos pacientes foi explanada para os médicos residentes que participaram ativamente dos trabalhos, bem como para cada indivíduo participante deste estudo. Os indivíduos selecionados como grupo controle foram catalogados no setor de triagem do curso de Odontologia da UNIFOR de forma aleatória. Como em todo estudo dificuldades existiram, mas foram contornadas porque prevaleceu o espírito de cooperação.

O primeiro grupo examinado foi o de portadores da Síndrome de Berardinelli (ANEXOS 4 e 5). Os dados coletados geraram dois artigos, tendo um sido aceito e o segundo enviado para análise. O estudo com o grupo portador de acromegalia gerou um artigo enviado para publicação e ainda em análise. Os grupos hiper e hipotireóideos tem um artigo ainda a ser finalizado.

Ao todo 12 resumos em anais de congressos na América do Sul e Europa, 4 capítulos de livros e 3 artigos foram publicados em conjunto com minha orientadora (ANEXO 7). Dos 3 artigos, dois versam sobre outros temas. Existem dois artigos em avaliação e um terceiro a ser finalizado. Essa produção não teria tal expressividade se não fosse o olhar atento da Professora Doutora Delane Maria Rêgo, que além de uma dedicada orientadora, foi amiga, irmã, mãe, no momento em que precisou,

como também o seu amor pela pesquisa e pela Odontologia foi inspiração freqüente na realização de cada trabalho.

Poder perceber as várias opiniões emitidas nos trabalhos científicos que versam sobre a relação sistêmica da Periodontia me deixou alguns questionamentos. A cada artigo publicado confirmando associações, aparecem outros negando. E, após o cansaço causado pela discussão das probabilidades vêm as revisões sistemáticas. Certamente, as publicações ajudaram na realização do meu trabalho, porém pude perceber que muitos cientistas estão mais preocupados com dados estatísticos que comprovem associações do que com aquilo que o organismo pode responder. A estatística com seus infinitos testes, p-valor e variáveis separadas terminam valendo mais do que o corpo que trabalha de forma conjunta e inseparável. Muitas vezes na tentativa de querer provar que seu pensamento é certo, o cientista esquece da moderação e de que biologicamente tudo é possível. Temos que ser criteriosos sim, mas não dogmáticos. Se nos tornamos dogmáticos somos levados a um fundamentalismo que terá como único propósito as nossas crenças, fazendo com que nos tornemos pesquisadores de mentes fechadas.

Participar deste programa trouxe-me um crescimento profissional e humano pouco experimentado antes. Não é só o prazer que Arquimedes sentiu ao gritar *Eureka* quando concebeu a Teoria do Empuxo na tentativa de responder ao Rei de Siracusa, que pude experimentar. O contato com o próximo, participar de seus desejos, suas angústias, suas alegrias. Poder perceber um sorriso que não existia, lidar com a perda, com a reabilitação, com a gratidão. Essas sensações vão muito mais além do que a obtenção de um título, vão bem mais além que o prazer de receber um sim por uma revista internacional, com seu corpo editorial cheio de

grandes doutores do conhecimento científico, mas muitas vezes analfabetos no lidar com o que há de mais precioso: o ser humano. Essas sensações são únicas, pessoais e intransferíveis.

Apreendi muito. O significado de ter participado desse Programa de Doutorado ensinou-me não só conhecimentos técnicos, e no seu objetivo da transdisciplinaridade atingiu muito mais do que o conceito de multi, inter ou transdisciplinaridade se propõe. Na minha experiência pessoal não tenho o que criticar. Tenho a agradecer e se algo tenho a sugerir, sugiro que continue assim, objetivo, humano, atendendo às exigências das instituições sem esquecer aquele pela qual as instituições existem, o homem.

Finalizo com uma frase de Olga Pombo: “Só há interdisciplinaridade se somos capazes de partilhar o nosso pequeno domínio do saber, se temos a coragem necessária para abandonar o conforto da nossa linguagem técnica para nos aventurarmos num domínio que é de todos e de que ninguém é proprietário exclusivo. Para arriscar fazer interdisciplinaridade é necessário perceber que a nossa liberdade só começa quando começa a liberdade do outro. Ou seja, temos que dar as mãos e caminhar juntos”

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Kesäniemi YA, Syjäälä SL, Jungell PS et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J*. 1989; 298:779-82.
2. Pussinen PJ, Alfthan G, Tuomilehto J, Asikainen S, Jousilahti P. High serum antibody levels to *Porphyromonas gingivalis* predict myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(5):408-11.
3. Lima DLF, Moreira, MMSM, Saba-Chujfi E, Pereira, SLS, Soares Filho, WA. Análise Epidemiológica da Doença Periodontal em Pacientes Cardiopatas Isquêmicos no Hospital de Messejana, na cidade de Fortaleza-Ceará. *Periodontia*. 2004; 14(2):17-21.
4. Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med*. 1992;20:740-5
5. Scannapieco FA, Mylotte JM. Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia. *J Periodontol*. 1996;67:1114-22.
6. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1103-13.
7. Azevedo, ID. Periodontal Disease and low birth weight infants: a case control study [dissertation]. Natal(RN): Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2002.
8. Jeffcoat MK. Osteoporosis: A possible modifying factor in oral bone loss. *Ann Periodontol*. 1998; 3(1):312-21.

9. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *J Clin Periodontol.* 2004;31(8):680-4.
10. Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):20-29.
11. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: An Epidemiologic Perspective. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):99-112.
12. Nishimura F, Soga Y, Iwamoto Y, Kudo C, Murayama Y. Periodontal disease as part of the insulin resistance syndrome in diabetic patients. *J Int Acad Periodontol.* 2005;7(1):16-20.
13. Graves DT, Al-Mashat H, Liu R. Evidence that diabetes mellitus aggravates periodontal diseases and modifies the response to an oral pathogen in animal models. *Compend Contin Educ Dent.* 2004;25(7 Suppl 1):38-45.
14. Armitage GC. Development of a classification System for periodontal Diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999; 4:1-6.
15. Takahashi K, Ohyama H, Kitanaka M, Sawa T, Mineshiba J, Nishimura F, Arai H, Takashiba S, Murayama Y. Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2001;72(4):425-37.
16. Lovegrove JM. Dental plaque revisited: bacteria associated with periodontal disease. *J N Z Soc Periodontol.* 2004;(87):7-21.
17. Loesche WJ. Bacterial mediators in periodontal disease. *Clin Infect Dis.* 1993;16: 203-10.
18. Haffajee AD, Socransky SS, Lindhe J. Clinical risk indicators for periodontal attachment loss. *J Clin Periodontol.* 1991;18(2):117-25.

19. Yang HW, Huang YF, Chan Y, Chou MY. Relationship of Actinobacillus actinomycetemcomitans serotypes to periodontal condition: prevalence and proportions in subgingival plaque. Eur J Oral Sci. 2005;113(1):28-33.
20. Boutaga K, Savelkoul PH, Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Comparison of subgingival bacterial sampling with oral lavage for detection and quantification of periodontal pathogens by real-time polymerase chain reaction. J Periodontol. 2007;78(1):79-86.
21. Noiri Y, Li L, Yoshimura F, Ebisu S. Localization of Porphyromonas gingivalis-carrying fimbriae in situ in human periodontal pockets. J Dent Res. 2004;83(12):941-5.
22. Lopez NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD. Subgingival microbiota of Chilean patients with chronic periodontitis. J Periodontol. 2004 May;75(5):717-25.
23. Kornman K. The microbiologic etiology of periodontal disease. Compend Contin Educ Dent. 1986;Suppl 7:S173-5, S178.
24. Löe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. J Clin Periodontol. 1986; 13:431-40.
25. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. Periodontol. 2000 1997; 14:173-201.
26. Williams RC. Periodontal Disease: The emergence of a new paradigm. Compend Contin Educ Dent. 2001; 22(2):.3-6.
27. Pussinen PJ, Laatikainen T, Alfthan G, Asikainen S, Jousilahti P. Periodontitis is associated with a low concentration of vitamin C in plasma. Clin Diagn Lab Immunol. 2003;10(5):897-902.

28. Viera NT, Rojas-de-Morales T, Navas RM, Zambrano OR, Paz-de-Gudino M. Gingivitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in children and adolescents suffering from Leukemia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004;9(5):399-402; 396-8.
29. Defraia E, Marinelli A. Oral manifestations of congenital neutropenia or Kostmann syndrome. *J Clin Pediatr Dent*. 2001;26(1):99-102.
30. Azevedo-Gamas A. A Infecção Focal e as suas vicissitudes. *Rev Sal Am Lus*. 1996; 3:7-13.
31. Hungria H. Infecção focal. Evolução do conceito. a bacteride. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 1993;59(3): 176-80.
32. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol*. 2003;74(1):97-102.
33. Feelders RA, Delwel EJ, de Baat C. Acromegaly. Treatment of the casual factor and the oral sequelae. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2004;111:20-2.
34. Pinto A, Glick M. Management of patients with thyroid disease. *J Am Dent Assoc*. 2002;133(7)- 849-58.
35. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews*. 2004; 25:102-152.
36. Udave NAC, Estrada SAC, Rodriguez AO, Pérez HET, Martinez PMG. Acromegalia: remisión posterior a intervención quirúrgica. *Méd Int Mex*. 2005; 21:32-37.
37. Capoglu I, Yilmaz AB, Unuvar N, Orbak R, Aksoy H, Yesilyurt H. Gingival enlargement in acromegaly. *Endocrine*. 2002;18(3):207-10.

38. Santos MGN, Medeiros TMD, Baracho MFP, Brandão-Neto J, Gurgel AMC, Silva ASC. Lipodistrofia generalizada congênita: correlação com leptina e outros aspectos bioquímicos. *Acta Cir Bras.* 2005;20(suppl 1):190-5.
39. Heathcote K, Rajab A, Magre J, Syrris P, Besti M, Patton M, et al. Molecular analysis of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in Oman: evidence for multiple loci. *Diabetes.* 2002;51(4):1291-3
40. Garg A. Acquired and Inherited Lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004; 350:1220-34.
41. Vilela EM, Mendes IJM. Interdisciplinaridade e saúde: um estudo bibliográfico. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2003;11(4):525-531.
42. Porto MFS, Almeida GES. Significados e limites das estratégias de integração disciplinar: uma reflexão sobre as contribuições da saúde do trabalhador. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2002;7(2):335-47.
43. Nicolescu B. Rumo a uma educação transdisciplinar. IX Colóquio Internacional da AFIRSE. Disponível em: <http://www.ppgcsa.com.br/leitura1.html>. 2007.

7.ANEXOS

ANEXO 1- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Fortaleza



FUNDAÇÃO EDSON QUEIROZ
UNIVERSIDADE DE FORTALEZA
ENSINANDO E APRENDENDO

UNIVERSIDADE DE FORTALEZA
VICE-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Comitê de Ética em Pesquisa – COÉTICA

PARECER N.º. 181/2005

Projeto de Pesquisa: Perfil periodontal de pacientes portadores de alterações metabólicas

Pesquisador Responsável: Danilo Lopes Ferreira Lima

Data de apresentação ao COÉTICA: 15/06/2005

Registro no COÉTICA: 05-231

Parecer: APROVADO na data de 27/06/2005

Prof. Dr. Haroldo Rodrigues de Albuquerque Júnior
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFOR – COÉTICA

Av. Washington Soares, 1321 - Bairro Edson Queiroz - Fone: (85) 3477.3000 - Fax: (85) 3477.3055
Caixa Postal: 1258 - CEP: 60811-905 - Fortaleza - Ce - www.unifor.br

ANEXO 2- Ficha de exames

Nome: _____ Idade: _____

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----|
| 18 | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | PS |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | PI |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | IP1 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | AG |
| 48 | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | PS |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | PI |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | IP |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | AG |

ISG Data: ____/____/____ %

Avaliação da Saúde Oral :

5- ótimo, 4- bom, 3- regular, 2- ruim, 1- precária

18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28

CPMOD TOTAL:

ANEXO 3- Termo de consentimento livre e esclarecido

- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO -

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, O Sr. (a)

_____, portador(a) da cédula de
identidade __

_____, após leitura minuciosa da **CARTA DE
INFORMAÇÃO AO PACIENTE**, devidamente explicada pelos profissionais em seus
mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido,
não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da
pesquisa proposta intitulada Perfil Periodontal de Pacientes Portadores de
Alterações Metabólicas, além da permissão de publicação de fotos e de seus dados
coletados no exame.

**Fica claro que o paciente e/ou seu representante legal pode a qualquer
momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de
participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas
tornaram-se confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (art. 9º.
do Código de Ética Odontológica).**

**O responsável pela pesquisa, Prof Danilo Lopes Ferreira Lima, residente
nesta cidade à Av Norte 2930-203/A, tel 85-34591949, RG 690539-83 SSP-Ce,
está à disposição para qualquer esclarecimento.**

E, por estarem de acordo, assinam o presente termo.

Fortaleza- Ce., _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente ou
Representante Legal

Assinatura do Pesquisador

ANEXO 4- Aspectos faciais dos pacientes portadores de Síndrome de Berardinelli-Seip



ANEXO 5- Aspectos dentários dos pacientes portadores de Síndrome de Berardinelli-Seip



ANEXO 6- Aceite para publicação do Journal of the International Academy of Periodontology.



Journal of the International Academy of Periodontology

Editorial Board

Sultan Alnubarak
Riyadh, Saudi Arabia

R. Mark Bartold
Brisbane, Queensland Australia

Michael Bral
New York, New York USA

Luis Campana
Panama City, Panama

Cal-Fang Cao
Beijing, People's Republic of China

Chong-Pyung Chung
Seoul, Korea

Daniel Etienne
Paris, France

Steven I. Gold
New York, New York USA

Kohji Hasegawa
Tokyo, Japan

Vincent Iacono
Stony Brook, New York USA

Isan Ishikawa
Tokyo, Japan

Georges Krygier
Paris, France

Yoji Murayama
Okayama, Japan

Hamdy Nassar
Cairo, Egypt

Angela Pack
Dunedin, New Zealand

David Paquette
Chapel Hill, North Carolina USA

A. Stephen Pollna
Boston, Massachusetts USA

Lior Shapira
Jerusalem, Israel

Uros Skaleric
Ljubljana, Slovenia

Aubrey Soskolne
Jerusalem, Israel

Thomas Van Dyke
Boston, Massachusetts USA

9 January 2006

Danilo Lopes Ferreira Lima
Av Norte 2930 Ap-203A CEP 60813-670
Bairro- Água Fria
Fortaleza-Ceará
BRAZIL

Dear Dr. Lima:

Thank you for submitting your manuscript entitled "Dental and periodontal alterations in Berardinelli-Seip Syndrome" (05-021) to the Journal of the International Academy of Periodontology. Following peer and editorial review, I am pleased to accept your manuscript for publication as of 9 January 2006. If necessary, the manuscript may be edited to improve the English grammar and syntax. You will be contacted by the publisher, World Dental Press, regarding matters of copyright, review of page proofs, and method of obtaining reprints. Thank you again for helping to make the Journal an important method of disseminating the art and science of Periodontology to the international community.

Sincerely,

Mark R. Patters, DDS, Ph.D.
Editor

Editorial Office
Mark R. Patters, DDS, Ph.D., Editor
Chair, Department of Periodontology • College of Dentistry
University of Tennessee, Memphis
875 Union Avenue • Memphis, TN 38183 USA
Tel: +1 901 448-6242 • Fax: +1 901 448-6751
E-mail: JIAP@utmem.edu

Membership and Subscriptions
International Academy of Periodontology
5 Battery Green Road
Lowestoft, Suffolk NR32 1DE • United Kingdom
Tel: +44 (0) 1502 511 522 • Fax: +44 (0) 1502 583 152
E-mail: Dennis@dbgp.co.uk • <http://www.perioliap.org>
Executive Manager: Elizabeth Reilly • E-mail: perioliap@btcltd

ANEXO 7- Publicação de artigos, capítulos de livros e resumos em anais de congressos.

ARTIGOS

1. LIMA, D. L. F., RÊGO, Delane Maria, DIAS, Aldo Angelim, SOUSA, Andréa Félix, FROTA, Raphaele Menezes da, MENEZES, Ticiane Jucá A de. Avaliação da margem gengival dos dentes anteriores superiores como guia para cirurgias estéticas periodontais. Revista Periodontia. , v.16, p.58 - 64, 2006.

2. PINHEIRO, Ana Ceci Cordeiro, SANDRES, Débora Lopes, OLIVEIRA, Giselle C de, LIMA, D. L. F., NUTO, Sharmênia de A Soares, RÊGO, Delane Maria Tratamento periodontal e bem-estar: um estudo qualitativo. Revista Brasileira em Promoção da Saúde (UNIFOR). , v.19, p.68 - 73, 2006.

CAPÍTULOS DE LIVROS

1. LIMA, D. L. F., RÊGO, Delane Maria, DIAS, Aldo Angelim Epidemiologia e História da Doença Periodontal e sua Importância para a Saúde Pública In: Saúde Bucal Coletiva: Metodologia de Trabalho e Práticas.1 ed.São Paulo : Editora Santos, 2006, v.1, p. 75-94.

2. DIAS, Aldo Angelim, SAMPAIO, José Jackson Coelho, RÊGO, Delane Maria, LIMA, D. L. F., DALCICO, Roberta. Políticas Públicas e Epidemiologia do Câncer de Boca In: Saúde Bucal Coletiva: Metodologia de Trabalho e Práticas.1 ed.São Paulo : Editora Santos, 2006, v.1, p. 297-314.

3. RÊGO, Delane Maria, DIAS, Aldo Angelim, LIMA, D. L. F. A doença periodontal In: Saúde Bucal Coletiva-conhecer para atuar.1 ed.Natal : EDUFRN, 2005, v.1, p. 103-117.

4. REGO, D.M., LIMA, D. L. F., DIAS, Aldo Angelim, FERREIRA, Maria Ângela Fernandes. Periodontites agressivas: etiologia, diagnóstico e tratamento. In: Periodontia: A Atuação Clínica Baseada em Evidências Científicas.1ª ed.São Paulo - SP : Artes Médicas Ltda, 2005, v.1, p. 191-207.

RESUMOS EM ANAIS DE CONGRESSOS OU PERIÓDICOS

1. LIMA, D. L. F., ALBANO, Mônica Fiterman, QUIDUTE, Ana Rosa Pinto, QUEZADO, Rosana, FONTENELE, Eveline Gadelha Pereira, RÊGO, Delane Maria. Ausência de doença periodontal em pacientes acromegálicos: efeito protetor do excesso de GH? In: Simpósio Internacional de Neuroendocrinologia, 2006, Porto Alegre.Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. , 2006. v.50. p.S31 - S31

2. LIMA, D. L. F., MONTENEGRO JÚNIOR, R.M., FERNANDES, Virgínia, BARROS, A.I.S., REGO, D.M., MAGALHÃES, Renan. Anormalidades Dentárias na Síndrome

de Berardinelli-Seip In: Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. São Paulo-SP: , 2005. v.49. p.S-405 - S-405

3. LIMA, D. L. F., SOUSA, Andréa Félix, FROTA, Raphaelle Menezes da, MENEZES, Ticiane Jucá A de, RÊGO, Delane Maria. Avaliação da margem gengival dos dentes anteriores superiores como guia para cirurgias estéticas periodontais In: XI Encontro de Iniciação à Pesquisa da UNIFOR, 2005, Fortaleza-Ceará.

4. LIMA, D. L. F., REGO, D.M., DIAS, Aldo Angelim. Avaliação da margem gengival dos dentes anteriores superiores como guia para cirurgias estéticas periodontais In: IX Congresso Nacional de Cirurgia Experimental, 2005, Natal- Rio Grande do Norte. Acta Cirurgica Brasileira. São Paulo - SP: , 2005. v.20. p.311 - 311

5. LIMA, D. L. F., ALBANO, Mônica Siterman, MONTENEGRO JÚNIOR, Renan Magalhães, MONTENEGRO, Renan M, RÊGO, Delane Maria. Avaliação do status periodontal de pacientes portadores de acromegalia In: XI Encontro de Iniciação à Pesquisa da UNIFOR, 2005, Fortaleza-Ceará.

6. MOTA, Hugo César Novais, RÊGO, Delane Maria, SILVA, Edna Maria da, LIMA, D. L. F. Clinical Evaluation of the Effects of propolis on Biofilm and Chronic Gingivitis In: 10th International Biennial Congress-International Academy of Periodontology, 2005, p.24 – 24, Salvador-Bahia

7. LIMA, D. L. F., RÊGO, Delane Maria, MONTENEGRO JÚNIOR, Renan Magalhães, FERNANDES, Virgínia Oliveira, BARROS, Antônio Iran de Sousa, MOURA JÚNIOR, José Edson de. Periodontal and Dental Status in Berardinelli-Seip Syndrome In: 10th International Biennial Congress-International Academy of Periodontology, 2005, p.23 - 24

8. LIMA, D. L. F., MONTENEGRO JÚNIOR, R.M., CARDOSO NETO, Antonio Mário, MATOS, Leonardo, GONÇALVES, Renata Duarte, SILVA, C.A.B., FERNANDES, Virgínia, MAGALHÃES, R. A., REGO, D.M., MAGALHÃES, Renan Status periodontal de Pacientes Portadores de Hipertireoidismo In: Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. São Paulo-SP: , 2005. v.49. p.S-384 - 384

9. LIMA, D. L. F., FERNANDES, Virgínia Oliveira, BARROS, Antônio Iran de Sousa, MONTENEGRO JÚNIOR, Renan Magalhães, RÊGO, Delane Maria. Alterações dentárias e periodontais na Síndrome de Berardinelli-Seip In: XI Encontro de Iniciação à Pesquisa da UNIFOR, 2005, Fortaleza-Ceará-Brasil.

10.RÊGO, D. M. ; LIMA, D L F ; MONTENEGRO JR, R M ; ALBANO, M S . Investigation of periodontal status in acromegalic patients. Journal of Clinical Periodontology, Espanha, v. 33, p. 146-146, 2006.

11.RÊGO, D. M. ; MONTENEGRO JR, R ; LIMA, D L F ; BARROS, A I S . Glycemic control and periodontal disease: a case report of berardinelli-seip syndrome. Journal of Clinical Periodontology, Espanha, v. 33, p. 156-156, 2006.

12.RÊGO, D. M. ; LIMA, D ; SANTOS, G ; TATAKIS, D . Designing Brazilian smiles: Experiences from periodontology.. Journal of Clinical Periodontology, Espanha, v. 33, p. 165-165, 2006.

Abstract

Objective- Convinced that periodontium, many times, can show alterations in human health, the aim of these studies was to investigate the periodontal situation in patients with endocrine-metabolic disorders such as, Berardinelli-Seip Syndrome, hyperthyroidism, hypothyroidism and acromegaly.

Methods- Eight patients with Berardinelli-Seip Syndrome, 16 acromegalics, 30 hypothyroids, 30 hyperthyroids, and a control group with 35 patients were evaluated. Clinical attachment loss, probing depth, gingival bleeding index, gingival overgrowth and Index of Decayed, Missing and Filled Teeth were measured in each patient. All ethical aspects were rigidly observed, being the study conducted after its approval by the University of Fortaleza Research Ethics Committee.

Results- The presence of periodontitis was marked in hyperthyroids and in patients with Berardinelli-Seip Syndrome. Hypothyroids showed not much presence of periodontitis, while all acromegalics presented absence of periodontitis.

Conclusions- The protective effect of periodontitis in acromegalic patients is a new finding, whose mechanisms are not yet clear, but may be related to the anabolic effects of growth hormone. The presence of periodontitis in Berardinelli-Seip Syndrome may occur due the early onset of diabetes. In hyperthyroids, the high prevalence of periodontitis could be linked to thyroid hormones effects on bone, explaining also the minor prevalence in hypothyroids.