



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

CAMILA CARMELITA NAKAMURA

**INTER-RELAÇÃO DOENÇA PERIODONTAL E SÍNDROME
METABÓLICA - COM ÊNFASE NA HIPERTENSÃO
ARTERIAL**

Londrina
2022

CAMILA CARMELITA NAKAMURA

**INTER-RELAÇÃO DOENÇA PERIODONTAL E SÍNDROME
METABÓLICA – COM ÊNFASE NA HIPERTENSÃO
ARTERIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Estadual de Londrina - UEL, como
requisito parcial para a obtenção do título
de Cirurgião Dentista.
Orientador: Prof. Andressa de Freitas Mendes
Dionisio

Londrina
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

N163i Nakamura, Camila Carmelita.
Inter-relação doença periodontal e síndrome metabólica – com ênfase na hipertensão arterial / Camila Carmelita Nakamura. - Londrina, 5.
40 f.

Orientador: Andressa de Freitas Mendes Dionisio.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Biológicas, Graduação em Odontologia, 5.

Inclui bibliografia.

1. Doença periodontal - TCC. 2. Síndrome metabólica - TCC. 3. Doença cardiovascular - TCC. 4. Hipertensão arterial - TCC. I. de Freitas Mendes Dionisio, Andressa. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Biológicas. Graduação em Odontologia. III. Título.

CDU 616.31

CAMILA CARMELITA NAKAMURA; ANDRESSA DE FREITAS
MENDES DIONISIO

**INTER-RELAÇÃO DOENÇA PERIODONTAL E SÍNDROME
METABÓLICA – COM ÊNFASE NA HIPERTENSÃO
ARTERIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Estadual de
Londrina - UEL, como requisito parcial para a
obtenção do título de Cirurgião Dentista.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Andressa de Freitas Mendes
Dionisio

Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof.^a Dr.^a Gislaine Garcia Pelosi Gomes
Universidade Estadual de Londrina- UEL

Londrina, 06 de junho de 2022.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter sido meu alicerce durante todos esses anos de estudos, pois foi através da sua grandeza e poder que eu consegui esta recompensa tão importante para mim.

Aos meus familiares, em especial, minha mãe Elisa, por sempre me ajudar a escolher o melhor caminho, por acreditar em mim e depositar não só a sua fé nas minhas capacidades, mas também todo amor que uma filha precisa para poder caminhar sozinha e criar seu próprio futuro. Obrigada por me impulsionar e me apoiar sempre. Ao meu esposo, Cleberson, obrigada pela paciência, pelas noites mal dormidas me ajudando a estudar, pelo incentivo e por toda parceria financeira durante esta etapa. Ao meu querido filho Victor Hugo, pela compreensão da minha ausência enquanto eu me dedicava aos estudos. Ao meu irmão, Leandro, pela paciência em ter uma irmã estudante. Dedico este trabalho a todos vocês que torceram por mim.

À prof.^a Andressa de Freitas, minha orientadora, agradeço a atenção, o carinho e a dedicação em me orientar, seus conhecimentos foram fundamentais no processo de desenvolvimento deste trabalho. À prof.^a Luciana, pelo apoio prestado para que esse trabalho fosse realizado.

A todos os professores do curso de Odontologia, pela excelência do ensino e qualidade técnica de cada um. Vocês me orientaram, indicaram o melhor caminho, acreditaram nas minhas capacidades e me deram o maior bem do mundo: o conhecimento.

Agradeço carinhosamente a minha dupla, Jaqueline, pela amizade incondicional, companheirismo e apoio demonstrado a cada momento. Foram dias incríveis ao seu lado! Muito obrigada por segurar minhas mãos e não as soltar em todos esses longos anos. Levo você em meu coração e da faculdade para a vida.

As amigas, que sempre estiveram ao meu lado, Thayná, Flavia, Bruna, Isabella e Marina, obrigada por me abraçar nas dificuldades ao longo da graduação e por deixar os meus dias mais felizes.

A todos os alunos da minha turma (76), pelo ambiente amistoso no qual convivemos e solidificamos os nossos conhecimentos, o que foi fundamental para meu desenvolvimento interpessoal.

Gostaria também de agradecer a instituição de ensino, Universidade Estadual de Londrina - UEL, que me abriu as portas e me deu os meios necessários para correr atrás do meu sonho.

“As doenças são o resultado não só dos
nossos atos, mas também dos nossos
pensamentos.”

Mahatma Gandhi

..

RESUMO

NAKAMURA, Camila Carmelita. **Inter-relação doença periodontal e síndrome metabólica – com ênfase na hipertensão arterial**: 2022. 40 Folhas. Trabalho de Conclusão de Curso de Odontologia – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

A periodontite é uma doença infecciosa caracterizada por um processo inflamatório crônico do periodonto, mediada e modulada pelo sistema imunológico do hospedeiro em resposta aos microrganismos patogênicos aderidos ao biofilme resultando na destruição dos tecidos de suporte dos dentes afetados, especialmente das fibras do ligamento periodontal e do osso alveolar, sendo considerada a forma mais prevalente de patologia óssea nos seres humanos. A periodontite por ser uma doença crônica de natureza inflamatória e infecciosa pode ter influência na saúde geral, uma vez que altera a susceptibilidade do hospedeiro às doenças sistêmicas seja através de bacteremias ou da introdução de seus mediadores inflamatórios na corrente sanguínea. Vários estudos apontam que a periodontite é considerada um fator de risco em diversas condições como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus Tipo 2, obesidade, entre outras. A síndrome metabólica é caracterizada por uma desordem metabólica que aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de diabetes tipo 2. Componentes como a presença de obesidade, dislipidemia, intolerância à glicose, resistência à insulina e hipertensão arterial, caracterizam a SM. Atualmente sabe-se que existe uma alta prevalência de doença periodontal na população em geral e que a DP também pode ser considerada fator de risco cardiovascular. Sabe-se que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a mais prevalente de todas as DCVs e o principal fator de risco para lesão cardíaca e cerebrovascular, além de ter participação em cerca de 50% das mortes por DCV. O objetivo desta revisão foi encontrar na literatura estudos que correlacionam a doença periodontal e a síndrome metabólica, além de analisar as possíveis relações da hipertensão arterial neste contexto. Para tal, foram utilizadas as bases de dados Google academy, Pub Med e Scielo, com os descritores: associação entre doença periodontal e síndrome metabólica, relação entre doença periodontal e hipertensão arterial e síndrome metabólica e hipertensão. Foram selecionados 82 artigos, com ano de publicação variando de 1996 a 2021. Nesta revisão foi possível observar que estudos apontam a relação entre periodontite e hipertensão arterial na síndrome metabólica, sendo demonstrados resultados através de aspectos inflamatórios que interligam esta relação. No entanto, ainda são necessários mais estudos para a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nesses processos.

Palavras-chave: doença periodontal; síndrome metabólica; doença cardiovascular hipertensão arterial.

ABSTRACT

NAKAMURA, Camila Carmelita. **RELATIONSHIP BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND METABOLIC SYNDROME – ARTERIAL HYPERTENSION**.2022. 40 Folhas. Trabalho de Conclusão de Curso de Odontologia – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

Periodontitis is an infectious disease characterized by a chronic inflammatory process of the periodontium, mediated and modulated by the host immune system in response to pathogenic microorganisms adhered to the biofilm resulting in the destruction of the support tissues of the affected teeth, especially the fibers of the periodontal ligament and alveolar bone, being considered the most prevalent form of bone pathology in humans. Periodontitis, as a chronic disease of inflammatory and infectious nature, may have an influence on overall health, since it alters the host's susceptibility to systemic diseases either by bacteremia or by introducing its inflammatory mediators into the bloodstream. Several studies point out that periodontitis is considered a risk factor in several conditions such as cardiovascular diseases, Type 2 diabetes mellitus, and obesity, among others. The metabolic syndrome is characterized by a metabolic disorder that increases the risk of developing cardiovascular diseases and Type 2 diabetes. Components such as the presence of obesity, dyslipidemia, glucose intolerance, insulin resistance, and hypertension characterize MS. It is now known that there is a high prevalence of periodontal disease in the general population and that PD can also be considered a cardiovascular risk factor. It is known that hypertension is the most prevalent of all CVDs and the main risk factor for cardiac and cerebrovascular damage, and that it is involved in about 50% of deaths from CVDs. The aim of this review was to find in the literature studies that correlate periodontal disease and the metabolic syndrome, and to analyze the possible relations of hypertension in this context. To this end, the Google academy, Pub Med and Scielo databases were used, with the descriptors: association between periodontal disease and metabolic syndrome, relationship between periodontal disease and hypertension, and metabolic syndrome and hypertension. A total of 82 articles were selected, with year of publication ranging from 1996 to 2021. In this review it was possible to observe that studies point out the relationship between periodontitis and hypertension in the metabolic syndrome, with results being demonstrated through inflammatory aspects that interconnect this relationship. However, further studies are still needed for a better understanding of the mechanisms involved in these processes.

Keywords: periodontal disease; metabolic syndrome; cardiovascular disease hypertension.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LDL	Lipoproteína de alta densidade
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
DM II	Diabetes Mellitus Tipo II
DP	Doenças Periodontal
OMS	Organização Mundial da Saúde
SM	Síndrome Metabólica
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
LPS	Lipopolissacarídeos
HA	Hipertensão Arterial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IDF	International Diabetes Federation
AHA/NHLBI	American Heart Association/ National Heart Lungand Blood Institute
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey
KNHANES	the Korea National Health and Nutrition Examination Survey
IL-6	Interleucina – 6
IL-1 α	Interleucina 1 Alfa
IL-1 β	Interleucina 1 Beta
MPM	Metaloproteinases de Matriz
PgE2	Prostaglandinas E2
RANKL	Ligante Ativador de Receptores do Fator Nuclear kappa-B
DCV	Doenças Cardiovasculares
AVC	Acidente Vascular Cerebral
PCR	Proteína C-Reativa
NO	Óxido Nítrico
CAL	Nível Clínico de inserção

GP	Grupo Periodontite
PE	Periodontite
TL	Perda Dentária
DP	Profundidade de Sondagem
BL	Nível Ósseo Alveolar
DRC	Doença Renal Crônica
RT-PCR	Transcrição Reversa Seguida de Reação em Cadeia
RCB	Bactérias do Complexo Vermelho
ISBP	Pressão Arterial Sistólica Isolada
TIP	Terapia Periodontal Intensiva
TPC	Terapia Periodontal de Controle
ECRs	Ensaio Clínicos Randomizados
EMP	Micropartículas endoteliais
TI	Tratamento Periodontal Intensivo
TC	Tratamento Periodontal de Controle
NSPT	Tratamento Periodontal Não Cirúrgico
TAC	Capacidade Antioxidante Total
TRG	Triglicérides
HbA1c	Hemoglobina Glicada
OSI	Índice de estresse oxidativo
AL	Inserção clínica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	MATERIAIS E METODOS	16
3	REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1	Doenças Periodontais.....	17
3.1.1	Síndrome Metabólica: Aspectos Gerais	18
3.1.1.1	Relação entre Periodontite e Hipertensão Arterial	20
4	DISCUSÃO.....	29
5	CONCLUSÃO.....	34
6	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

A periodontite tem sido considerada uma doença infecciosa inflamatória de envolvimento crônico que atinge o periodonto, sendo regulada pelo sistema imunológico do indivíduo (KATAOKA et al., 2016; MOLON, 2014). Nesta patologia há destruição do cemento, das fibras do ligamento periodontal e do osso alveolar, tecidos de sustentação do dente, resultando na perda dos dentes comprometidos (JÚNIOR et al., 2004; NAHID et al., 2011; MOLON, 2014). Diferentes estudos sugerem que a periodontite é um fator de risco para diversas condições, como doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, doenças cerebrovasculares, diabetes mellitus Tipo 2, obesidade, entre outras (XIAOJING et al., 2000; CRAIG et al., 2013; JOHN et al., 2016; KUMAR, 2017). Existem várias doenças sistêmicas crônicas que contribuem para a DP, pois algumas dessas alterações afetam o hospedeiro alterando sua fisiologia e resposta inflamatória e o desempenho do sistema imunológico. Entre eles estão: síndrome metabólica, artrite reumatoide, diabetes, hipertensão arterial, cardiopatia e doença pulmonar crônica (SPEZZIA, S, 2012; SPEZZIA, S& CALVOSOJR., R, 2012; SPEZZIA, S& CALVOSOJR., R, 2013; Brasil, Los Angeles, 2017).

A síndrome metabólica (SM), conforme definida pela Organização Mundial da Saúde, é o nome usado para caracterizar muitas doenças metabólicas, como hipertensão arterial, colesterol HDL baixo, triglicerídeos elevados, obesidade abdominal e glicemia de jejum alterada (BORGES et al., 2007). A etiologia da SM é desconhecida, no entanto, alguns estudos sugerem que sua progressão se deve à presença de condições pró-inflamatórias. Processos inflamatórios patológicos também ocorrem nas DPs, principalmente na periodontite, com liberação de citocinas pró-inflamatórias, o que pode explicar a possível contribuição das DPs na etiologia da SM. Os níveis séricos de produtos do estresse oxidativo são altos em ambos os distúrbios e, neste caso, a inflamação que acompanha ambos os distúrbios parece interagir (MORITA, T, et al., 2009; KOBAYASHI, Y, et al., 2012; GURAV, AN, 2014; WATANABE, K & CHO, YD, 2014; MINAGAWA, K, et al., 2015; TORUMTAY, G, et al., 2015; LAMSTER, IB & PAGAN, M, 2017).

Estudando a relação entre periodontite e hipertensão arterial, várias hipóteses têm surgido para tentar explicar os possíveis mecanismos dessa

associação, como disfunção endotelial, estresse oxidativo, infecção oral e inflamação. Acredita-se que a lesão periodontal dissemina bactérias e mediadores inflamatórios no sangue, aumentando a pressão arterial (Leong et al., 2014; Paizan & Vilela-Martin, 2014).

Na atualidade, a síndrome metabólica tem despertado interesse no campo da saúde, especialmente porque é apontada como fator preponderante para a ocorrência de doenças cardiovasculares. Estudos relatam possíveis associações etiológicas entre a doença periodontal e síndrome metabólica, porém, ainda não há um consenso em torno da hipótese da influência da periodontite na hipertensão arterial.

2 MATERIAIS E METODOS

As bases de dados utilizadas nesta revisão de literatura foram Pubmed, Google Acadêmico e Scielo. Os descritores utilizados foram: associação entre doença periodontal e síndrome metabólica, relação entre doença periodontal e hipertensão e síndrome metabólica e hipertensão. Foram selecionados 82 artigos, com ano de publicação variando de 1996 a 2021. O objetivo desta revisão foi encontrar na literatura estudos que correlacionam a doença periodontal e a síndrome metabólica, além de analisar as possíveis relações da hipertensão arterial neste contexto.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DOENÇAS PERIODONTAIS

A periodontite é uma doença infecto inflamatória crônica que afeta o periodonto e o sistema imunológico do hospedeiro é responsável por mediar e regular a resposta inflamatória (KATAOKA et al., 2016; MOLON, 2014). Nesta patologia ocorre a destruição do cemento, das fibras do ligamento periodontal e do osso alveolar, tecidos que sustentam o dente, resultando na perda dos dentes comprometidos (JÚNIOR et al., 2004; NAHID et al., 2011; MOLON, 2014). O envolvimento de células de defesa, produção de citocinas, mediadores inflamatórios e metaloproteinases de matriz (MPM) estão envolvidos na destruição tecidual em resposta a microrganismos patogênicos aderidos a biofilmes supragengivais e subgengivais (JOHN et al., 2016).

A forma não destrutiva de doença periodontal é a gengivite que pode ser definida por inflamação limitada ao epitélio gengival e tecido conjuntivo. A etiologia da gengivite está relacionada ao biofilme dental supragengival, condição reversível, pois a remoção da placa por uma limpeza mais eficaz restaura a saúde desse tecido (Albandar, 2002; Almeida & Lima, 2006). Nos estágios leves, essa inflamação gengival apresenta sintomas clínicos como aumento do sangramento e exsudato gengival. Já nos estágios moderados a graves, além do sangramento, ocorre alterações de coloração e contornos gengivais (Almeida & Lima, 2006; Rose, Mealy, Genco, & Cohen, 2007).

As bactérias causadoras de gengivite normalmente são aeróbias Gram-positivas porque ainda estão presentes em meios ricos em oxigênio. No entanto, biofilmes calcificados e área do sulco gengival são caracterizados por bactérias anaeróbias Gram-negativas e espiroquetas, principalmente: *Aggregobacter actinomycetales*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedius* e *Fusobacterium nucleatum* (LIMA, 2013).

Quando as lesões estão estabelecidas, ocorre uma mudança da resposta imune inata para resposta imune adquirida, na qual, as células principais são os linfócitos T e B, macrófagos e plasmócitos. A destruição do tecido conjuntivo acontece já a partir do início da resposta inflamatória. Mas é exacerbada nesta fase

devido macrófagos, fibroblastos e células epiteliais (queratinócitos) aumentarem a síntese de metaloproteinases de matriz (MPM). Ao mesmo tempo que os queratinócitos e monócitos sintetizam interleucinas, especialmente IL-1 α , IL-1 β e IL-6, essas moléculas estimulam reabsorção óssea (IL-1 β) e ativam a liberação de PgE2 nos fibroblastos e monócitos. As prostaglandinas atuam como sinais químicos celulares, sendo responsáveis pela liberação de citocinas como IL1, IL6, TNF- α , e síntese de MPM, pela vasodilatação, edema e reabsorção óssea (Cekici et al., 2014; Lamster & Pagan, 2017; Offenbacher, 1996).

A transição da gengivite para a periodontite é característica avançada desta patologia. Caso não houver o controle do processo inflamatório a doença progride para apical levando à destruição óssea. O aumento dos níveis de interleucina, prostaglandinas e o TNF- α no tecido periodontal acarreta no aumento da expressão de RANKL (ligante ativador do receptor do fator nuclear kappa B) que, ao se ligar a seu receptor, induz aumento da diferenciação, atividade osteoclástica e consequente reabsorção óssea (Rose et al., 2007; Yucel-Lindberg e Båge, 2013). A destruição progressiva é uma característica da periodontite diante a resposta imune deficiente do hospedeiro, na qual, leva a um desequilíbrio que favorece o ataque bacteriano. Por consequência, há a formação de bolsa periodontal com migração contínua do epitélio juncional em direção apical, perda da crista óssea alveolar e recessão a nível gengival (Almeida & Lima, 2006; Rose et al., 2007).

A classificação atual da doença periodontal inclui sangramento à sondagem como o primeiro parâmetro para o diagnóstico de gengivite (Trombelli L et al., 2018). Para a classificação da periodontite, deve-se considerar a gravidade da doença e determinar os estágios que variam de 1 a 4. Para determinar o estágio, fatores como nível clínico de inserção, profundidade de sondagem, porcentagem de perda de tecido ósseo, presença e extensão de defeito ósseo angular e envolvimento de bifurcação, mobilidade e perda dentária devem ser consideradas (Caton JG et al, 2018; Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS, 2018)

3.1.1 SÍNDROME METABÓLICA: ASPECTOS GERAIS

A síndrome metabólica (SM), conforme definida pela Organização Mundial da Saúde, é um nome empregado para caracterizar muitas doenças

metabólicas, como hipertensão arterial, colesterol HDL baixo, triglicerídeos elevados, obesidade abdominal e glicemia de jejum alterada (BORGES et al., 2007). Também pode ser definida como um distúrbio metabólico no qual agrega componentes (hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia, intolerância à glicose e resistência à insulina) que aumentam o risco de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes tipo 2 (DMII). Há indicativos que sugerem que a combinação desses fatores aumenta o risco de doença cardiovascular em 3 vezes, a mortalidade em 2 vezes e um aumento de 5 vezes no risco de diabetes tipo 2 no mesmo indivíduo (LAAKSONEN et al., 2002; LAKKA et al., 2002).; MALIK et al., 2004). A relação entre SM e doença cardiovascular (DCV) é significativa. Em um estudo envolvendo quase 1 milhão de pacientes, realizado na maior meta-análise sobre o tema, a SM foi associada a um risco de 2 vezes de DCV, infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade por DCV e risco de 1,5 vezes de AVC. (MOTTILO S et al. 2010).

Para o fechar o diagnóstico da SM é realizado exame físico, registro da pressão arterial, circunferência abdominal e exames laboratoriais. Fatores de risco como envelhecimento, desequilíbrios hormonais e suscetibilidade genética também são extremamente importantes para o diagnóstico da SM, assim como, a avaliação de hábitos nocivos, práticas de atividades saudáveis e estado de saúde atual (LAMSTER, IB, PAGAN M. 2016). De acordo com a proposta mais recente, em 2009, a International Diabetes Federation (IDF) e a American Heart Association/ National Heart Lungand Blood Institute (AHA/NHLBI) definiram como diagnóstico de SM a presença de pelo menos três dos seguintes fatores: circunferência abdominal aumentada (manutenção dos diferentes pontos de corte em relação aos grupos étnicos), hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl ou tratamento específico), baixas concentrações de colesterol HDL (< 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres ou tratamento específico), pressão arterial elevada (diastólica ≥ 130 e/ou sistólica ≥ 85 mmHg ou tratamento de hipertensão) e glicemia em jejum aumentada (≥ 100 mg/dl ou diabetes mellitus prévia ou tratamento específico) (ALBERTI et al., 2009).

A SM pode levar ao estresse pró-oxidativo nos tecidos periodontais e provocar mudanças no mecanismo antioxidante o que pode afetar negativamente a forma como o tecido responde aos micróbios presentes na placa (Marchetti et al., 2012). Vários estudos buscam estabelecer a correlação entre a influência da periodontite no desenvolvimento da SM. Baseando-se na justificativa de que as bactérias bucais podem migrar para a corrente circulatória, levando a disseminação

sistêmica de mediadores inflamatórios de origem local, como Interleucinas (IL-6, IL-1 β ,) e Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) e, dessa maneira, estabelecer um quadro inflamatório sistêmico crônico, também, é investigada a possibilidade de que os hepatócitos poderiam produzir citocinas em maiores quantidades em decorrência da periodontite, como por exemplo à Proteína C-Reativa (SCANNAPIECO, 2004, HAN et al., 2011). A SM, assim como a DP, está ligada a um aumento da circulação de marcadores inflamatórios caracterizando assim um estado inflamatório crônico subclínico acompanhado por altos níveis plasmáticos de PCR (HAFFNER, 2003). Por ser um marcador precoce e sensível a estímulos inflamatórios e infecciosos, a medição das concentrações plasmáticas de proteína C reativa auxiliam no diagnóstico, avaliação de sua presença, atividade e expansão de processos inflamatórios, no controle da resposta terapêutica (BEZZERRA et al. 2008).

3.1.1.1 RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão é uma doença crônica, atualmente definida como um valor de corte de pressão arterial sistólica > 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica > 90 mmHg. De modo geral, a HA situa-se associada a fatores de risco para doenças cardiovasculares como obesidade, dislipidemia e diabetes mellitus tipo II (DMII (Alberti et al., 2009).

A relação entre periodontite e hipertensão arterial (HA) tem sido estudada e algumas hipóteses têm surgido para tentar explicar os possíveis mecanismos dessa associação como estresse oxidativo, disfunção endotelial, infecção oral e inflamação. Os autores acreditam que as hipóteses citadas acima sejam causadas por lesão periodontal que dissemina bactérias e mediadores inflamatórios no sangue, aumentando a pressão arterial (LEONG et al., 2014; PAIZAN & VILELA-MARTIN, 2014).

A regulação das condições fisiológicas e morfológicas do endotélio é de grande importância na manutenção da pressão arterial. Vários estudos têm demonstrado que a disfunção endotelial é causada pelo estresse oxidativo levando a inflamação, dano tecidual e alterações morfológicas e consequente aumento da resistência vascular e hipertensão (CHAMPLAIN et al, 2004); (TOUYZ, 2004; BOOS, 2006).

Para manter a homeostase, além do NO, as células endoteliais produzem outras substâncias vasodilatadoras, como prostaciclina e cinina, e vasoconstritoras (angiotensina II e endotelina). Além disso, produz ativador de plasminogênio tecidual, libera substâncias anti-inflamatórias, peptídeos natriuréticos e enzima superóxido dismutase para evitar situação de estresse oxidativo. Em condições endoteliais normais, a ação combinada dessas substâncias resulta na manutenção do fluxo sanguíneo e previne o desenvolvimento e progressão da aterosclerose (RAMACHANDRAN et al, 2002).

O aumento das espécies reativas de oxigênio (EROs) como ânion superóxido e peróxido de hidrogênio, levam ao estresse oxidativo, aumento de radicais livres e diminuição de antioxidantes. Há evidências crescentes de que a periodontite leva à produção excessiva de EROs no tecido periodontal (TSAI et al, 2005; TOMOFUJI et al, 2006; AKALIN et al, 2007; CHAPPLE et al, 2007). À medida que a periodontite progride, a produção de EROs aumenta com a inflamação periodontal; EROs, então, entram na circulação sistêmica (SOBANIEC, 2000; TOMOFUJI, 2007). Assim, a oxidação aumentada pode levar ao estresse oxidativo cíclico que pode danificar vários órgãos resultando em efeitos negativos na saúde sistêmica.

O estresse oxidativo está associado ao desenvolvimento da hipertensão. As EROs são amplamente aceitas como mediadores de vasoconstrição e inflamação vascular, e o NO é altamente biodisponível relacionados à pressão alta (TOUYZ, 2004; BOOS, 2006). Na presença de estresse oxidativo, os radicais superóxido presentes no sistema vascular levam a uma reação com NO local para formar peroxinitrito, que, além de induzir o desacoplamento de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), também causam danos ao atuarem diretamente no DNA celular. Nesse caso, a enzima produz radicais livres superóxido que exacerbam o estresse oxidativo e o dano endotelial. Por outro lado, o dano endotelial resultante ativa o óxido nítrico-sintase induzida (iNOS) aumentando, assim, a síntese de NO. Como resultado desse processo, desenvolve-se uma resposta inflamatória que recruta monócitos e células T para a parede do vaso. A inflamação associada ao estresse oxidativo é um determinante dos estágios iniciais da aterosclerose (CHAMPLAIN et al, 2004).

A lipoproteína de baixa densidade (LDL) sofre oxidação ao atingir a região íntima arterial devido ao estresse oxidativo instalado. Os macrófagos expressam receptores para lipoproteínas modificadas, engloba partículas de LDL

oxidadas formando células espumosas (VASCONCELOS et al, 2007). As moléculas de LDL oxidadas podem causar disfunção endotelial, modificando seus mecanismos vasodilatadores e anticoagulantes. Além disso, esse processo leva à necrose de células espumosas, deposição de colesterol, fibrose e proliferação de fibras musculares lisas o que leva ao estreitamento do lúmen vascular, contribuindo para o aumento da resistência vascular periférica observado na hipertensão arterial e, em alguns casos, obstrução circulatória, levando ao infarto (BAHIA et al, 2006; EVANS JL, GOLDFINE ID, 2013).

Presume-se que a associação entre a HA e Proteína C-Reativa hipersensível (hs-CRP) ocorra devido a contribuição da inflamação em desempenhar um papel no desenvolvimento de HA que, por sua vez, induz uma resposta pró-inflamatória. A inflamação vascular pode ser causada por pressão arterial elevada que levará ao aumento da expressão de moléculas de adesão, estimulação de células endoteliais para secretar proteína quimioatraente de monócitos (MCP-1), produção de espécies reativas de oxigênio e aumento do estresse oxidativo (BLAKE et al. 2003; CAPERS et al. 1997; CHAPPELL et al. 1998). Por outro lado, acredita-se que a PCR reduz a produção endotelial de óxido nítrico, levando a distúrbios no tônus vasomotor e vasoconstrição, aumenta a produção de endotelina-1 e induz a expressão de moléculas de adesão intracelular e proteína quimiotática-1 (VERMA et al. 2002). No entanto, há indicações de que pode haver um caminho bidirecional entre as duas doenças. Estudos experimentais mostraram que o HA pode afetar a microvascularização periodontal e o metabolismo ósseo, determinando assim a progressão da DP (BONATO et al, 2012; LEITE et al, 2005; LI et al, 2017).

Diante do exposto, a fim de esclarecer o mecanismo através do qual as DP possam ser um fator de risco para a SM e vice-versa algumas pesquisas foram selecionadas. Gomes-Filho IS et al. (2020) investigaram a associação entre a gravidade da periodontite e a síndrome metabólica através de um estudo de caso controle, com 870 indivíduos: sendo 408 com diagnóstico de SM (casos) e 462 sem SM (controles). As informações gerais dos participantes foram obtidas por meio de questionário e foram coletados dados laboratoriais a partir de prontuários. Os critérios de gravidade da periodontite seguiram o Centro de Controle e Prevenção de Doenças: nenhum, leve, moderado e grave. Os resultados mostraram uma associação positiva entre periodontite moderada e grave e SM: odds ratio (OR) ajustado = 1,64 (IC 95%:

1,01 a 2,68) e OR ajustado = 1,94 (IC 95%: 1,19 a 3,16)) após ajuste para idade, sexo, educação, tabagismo e doenças cardiovasculares. Os indivíduos com periodontite moderada ou grave eram aproximadamente 2X mais propensos a desenvolver SM do que os indivíduos sem periodontite.

Koo HS et al. (2018) tiveram como objetivo investigar a prevalência e os fatores de risco para periodontite em relação à presença de SM. Foram analisados dados coletados de 13.196 entrevistados da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição da Coreia do Sul entre 2010-2015. Comparado com o grupo sem periodontite, o grupo com periodontite teve mais homens (53%), menos participantes com ensino superior (66,6%), índice de massa corporal e circunferência da cintura maior. Além disso, a pressão arterial sistólica, a glicemia de jejum e os níveis plasmáticos de triglicerídeos foram maiores no grupo com periodontite, sendo hipertensos (43,3%) e diabéticos (17,3%), e apenas alguns tinham doença renal crônica (3,4%). Os autores apontaram que pacientes com SM foram 1,12 vezes mais propensos a desenvolver periodontite do que aqueles sem SM e que o risco de periodontite aumenta conforme o número de componentes da SM.

Kumar, Naresh et al. (2016) conduziram um estudo com objetivo de investigar a associação entre periodontite e SM. Neste estudo, 259 indivíduos (130 casos com periodontite crônica, 129 controles sem periodontite crônica), foram avaliados 05 componentes da SM e indivíduos com ≥ 3 componentes positivos foram diagnosticados com SM. O parâmetro periodontal foi o nível clínico de inserção (CAL); foram selecionados os casos com periodontite crônica generalizada moderada (perda de CAL de 3 a 4 mm) e grave (perda de CAL ≥ 5 mm). Foi observado alta associação de SM e periodontite crônica com OR: 2,64, IC 95%: 1,36–5,18 e $P < 0,003$. A comparação dos valores médios dos componentes de SM entre casos e controles mostrou circunferência da cintura média (diferença média: -4,8 [IC 95%: 7,75–-1,84], $P < 0,002$) e triglicerídeos médios (diferença média: -25,75 [IC 95%]: -49,22–-2,28], $P < 0,032$) no grupo caso foi significativamente maior do que no grupo controle. Os resultados sugeriram forte associação entre periodontite crônica e SM independente dos fatores de risco que afetam a periodontite crônica como idade, sexo, local de residência e uso de tabaco.

Campos JR et al. (2020), em um estudo de caso controle, avaliou a potencial associação entre periodontite e SM e a influência das variáveis de risco entre a associação. Utilizaram amostra composta por 122 indivíduos com SM (casos) e 366

controles. Foram analisados índice de placa, profundidade de sondagem, nível clínico de inserção e sangramento à sondagem através de um exame periodontal. No estudo a prevalência de periodontite foi maior nos casos (54,6%) em relação aos controles (45,4%). As variáveis significativas associadas à ocorrência de periodontite no modelo logístico final foram: SM (odds ratio [OR] = 2,02; P = 0,003), número de dentes ≤ 14 (OR = 1,78; P = 0,034) e tabagismo (OR = 2,19; P = 0,001). Por fim, os autores relataram considerável associação de risco entre SM e periodontite, visto que indivíduos com SM apresentaram estado periodontal precário e maior prevalência, gravidade e extensão de periodontite.

Hlushchenko TA et al (2020) analisaram a prevalência e intensidade da doença periodontal em pessoas com síndrome metabólica. Para tal, foram entrevistadas 190 pessoas com síndrome metabólica que foram registradas na clínica endocrinológica de Chernivtsi. Os dados do estudo demonstraram, que a doença periodontal esteve presente em 155 dos 190 pacientes com síndrome metabólica. Entre 90 pacientes sem patologia endócrina, a prevalência de doença periodontal foi 1,2 vezes menor. No estudo, os pacientes com síndrome metabólica tiveram maior prevalência de periodontite generalizada, sendo a maior proporção encontrada na fase tardia da doença: $26,45 \pm 3,56\%$ dos casos encontravam-se na segunda fase do PG, e $21,94 \pm 3,33\%$ dos casos na terceira etapa do GP, $p < 0,01$; e a proporção aumenta para $93,05 \pm 3,12\%$ com o aumento da idade.

Musskopf ML et al. (2017), em um estudo transversal com 363 indivíduos, entre 18 e 81 anos, buscaram associar SM com periodontite (PE) e perda dentária (TL). Os participantes foram submetidos ao exame periodontal, e a associação entre SM e PE foi avaliada considerando: periodontite grave, profundidade média de sondagem $\geq 2,4$ mm e perda média de inserção clínica (AL) $\geq 2,0$ mm. Dos 363 participantes, 199 (54,8%) foram diagnosticados com SM e eram mais velhos, menos escolarizados e mais expostos ao tabaco do que aqueles sem SM. Comparados aos indivíduos sem SM, os indivíduos com SM tinham menos dentes, maior porcentagem de cálculo, maior média de AL e maior porcentagem de sítios de AL ≥ 3 mm. A periodontite grave foi mais constante em indivíduos com SM (32,6%) do que em indivíduos sem SM. Os componentes da SM avaliados separadamente mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, indicando que os pacientes com SM tinham pressão arterial mais alta, mais obesidade abdominal, níveis mais baixos de HDL e hipertrigliceridemia e níveis mais elevados de açúcar no

sangue do que indivíduos sem SM.

Mendes JJ et al. (2021) investigaram a associação entre pressão arterial (PA) e perda dentária e o efeito mediador idade. Um estudo transversal de um hospital odontológico foi realizado de setembro de 2017 a julho de 2020 com um total de 10.576 pacientes. Medidas únicas de PA foram realizadas por meio de um esfigmomanômetro automatizado. A perda dentária foi avaliada através do exame oral e radiográfico. A perda dentária severa foi definida como 10 ou mais dentes perdidos. Informações adicionais do estudo foram coletadas por meio de questionários sociodemográficos e médicos. Os resultados deste estudo mostraram que a hipertensão foi mais prevalente em pacientes com perda dentária grave do que com perda dentária não grave (56,1% vs. 39,3%, $p < 0,001$). A frequência de hipertensão provavelmente não diagnosticada foi de 43,4%. O modelo logístico ajustado para sexo, tabagismo e índice de massa corporal confirmou a associação entre medidas contínuas de PA elevada e medidas contínuas de perda dentária - OR = 1,05, IC 95%: 1,03-1,06, $p < 0,001$). A idade mediou 80,0% e 87,5% da associação entre periodontite com PA sistólica ($p < 0,001$) e PA diastólica ($p < 0,001$), respectivamente. Os autores destacaram que a hipertensão e perda dentária estão associadas com consistente efeito mediador da idade. Idade, sexo, tabagismo e IMC foram independentemente associados com PA elevada.

Tegelberg P et al. (2019) investigaram se a SM está associada ao aprofundamento das bolsas periodontais e à perda óssea alveolar. Através de um estudo baseado em uma subpopulação da pesquisa Northern Finland Birth Cohort ($n = 1964$), utilizaram os critérios da AHA/NHLBI para determinar a SM. As análises dos dados metabólicos foram baseadas aos 31 e 46 anos e profundidade de sondagem e nível do osso alveolar aos 46 anos. Os autores observaram que o risco relativo de profundidade de sondagem (DP) ≥ 4 mm e nível ósseo alveolar (BL) ≥ 5 mm (RR 1,8, 95% CI 1,6-2,1 e RR 1,5, 95% CI 1,3-1,9, respectivamente) foi maior em indivíduos expostos a SM ≥ 15 anos do que entre pacientes com exposição < 15 anos (RR 1,2, IC 95% 1,1-1,3 e RR 1,1, IC 95% 1,0-1,3, respectivamente). Por fim, os autores concluíram que a exposição a longo prazo à SM foi associada de forma independente e dependente da exposição com bolsas periodontais e níveis ósseos alveolares.

Shimazaki et al (2007) observaram uma associação entre periodontite e 5 componentes da SM (níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade, obesidade abdominal, níveis de triglicérides, pressão arterial e glicemia de jejum) em

584 mulheres japonesas. Eles descobriram que em pacientes com 4 ou 5 componentes da SM as razões de chance foram significativamente maiores para maior profundidade de bolsa (6,6; IC 95% = 2,6-16,4) e perda clínica de inserção (4,2; IC 95% = 1,2-14,8).

Mahendra J et al. (2021) em seu estudo, avaliou a pressão arterial sistólica isolada e as bactérias do complexo vermelho, juntamente com parâmetros periodontais e parâmetros renais em pacientes com periodontite generalizada e doença renal crônica. Os 120 participantes (idade 30-70 anos) foram divididos em quatro grupos - Grupo C: controle (indivíduos sistemicamente e periodontalmente saudáveis), Grupo GP: periodontite generalizada, Grupo DRC: sujeitos com DRC com boa saúde periodontal, Grupo DRC + GP: sujeitos com periodontite generalizada e DRC. As bactérias do complexo vermelho (RCB) foram avaliadas nas amostras de placa subgengival de todos os quatro grupos usando transcrição reversa seguida de reação em cadeia (RT-PCR). Os participantes mais velhos (acima de 50 anos) apresentaram piores pontuações periodontais no grupo DRC + GP, juntamente com pressão arterial sistólica isolada elevada, creatinina sérica mais alta e glicemia em jejum alterada. As contagens bacterianas foram maiores no grupo GP + DRC, sugerindo que eles podem estar em maior risco de periodontite generalizada e doença renal crônica. A pressão arterial sistólica isolada (ISBP) e a RCB foram significativamente correlacionadas com os parâmetros renais e periodontais.

Muñoz Aguilera E, et al (2021), em um estudo transversal, analisaram amostras representativas de populações nos Estados Unidos (n = 3.460; NHANES 2009/10) e Coreia do Sul (n = 4.539; 2015 KNHANES VI-3). Os resultados mostraram que os participantes com periodontite apresentaram valores de PAS mais elevados (6,4 mmHg maior no NHANES e 7,3 mmHg maior no KNHANES) em comparação aos participantes do estudo sem periodontite. Os participantes com periodontite eram mais propensos a ter hipertensão (NHANES: OR = 1,3, IC 95%: 1,0-1,6, P = 0,025; KNHANES: OR = 1,2, IC 95%: 1,0-1,4, P = 0,041) e pressão arterial sistólica \geq 140 mmHg (NHANES: OR = 1,6, IC 95%: 1,1-2,3, P < 0,001; KNHANES: OR = 1,3, IC 95%: 1,0-1,6, P < 0,031) maior do que aqueles sem doença.

Segundo Rashmi N et al. (2017) os níveis sistêmicos de PCR, IL-6 e fibrinogênio em pacientes hipertensos são afetados pela presença de periodontite apical crônica (PAC). Em seu resultado o nível médio de PCR no plasma foi de 0,8 mg/dL, enquanto de IL-6 e fibrinogênio foram 3,3 e 337,1 mg/dL, respectivamente.

Czesnikiewicz-Guzik M et al. (2019), em uma análise de randomização mendeliana, utilizando Polimorfismos de nucleotídeo (SNPs) nos loci SIGLEC5, DEFA1A3, MTND1P5 e LOC107984137 GWAS associados à periodontite, demonstrou uma relação significativa entre os SNPs e o fenótipo (PA). Posteriormente, em um estudo de intervenção randomizado sobre o efeito do tratamento da periodontite na pressão arterial, demonstrou que houve melhora no estado periodontal em 2 meses da terapia periodontal intensiva (TPI) quando comparado com terapia periodontal de controle (TPC). A TPI ainda melhorou a pressão arterial diastólica e a função endotelial. As alterações cardiovasculares foram acompanhadas por reduções de IFN- γ e IL-6 circulantes, bem como de células T CD8+ ativadas (CD38+) e imunosenescentes (CD57+CD28null) associadas à hipertensão.

Sharma S et al. (2021) fizeram comparações quantitativas dos efeitos da TPI ou TPC na pressão arterial, na função endotelial e em biomarcadores inflamatórios/metabólicos. Por meio de uma revisão sistemática, identificaram ensaios clínicos randomizados (ECRs) de TPI (raspagem supragengival e subgengival). O estudo envolveu um total de 798 sujeitos, 403 no grupo intervenção e 395 no grupo controle. O seguimento nos estudos incluídos variou de 1 a 6 meses, sendo que apenas um estudo teve seguimento de 12 meses. Os autores demonstraram que a TIP melhorou a saúde cardiovascular em pacientes hipertensos e pré-hipertensos. Em seus resultados houve redução estatisticamente significativa na PAS [WMD = -11,41 mmHg (IC 95%: -13,66, -9,15) P <0,00001] e PAD [WMD = -8,43 mmHg (IC 95%: -10,96, -5,91) P <0,00001] após TIP vs TPC em pré hipertensos/hipertensos. A meta-análise mostrou uma diminuição significativa na PCR e melhora na função endotelial após TIP. Assim como nos indicadores clínicos de periodontite, profundidade de sondagem, perda de inserção clínica e sangramento a sondagem, em comparação com o grupo controle.

Qian-Bing Zhou et al (2017), os autores observaram que a intervenção periodontal intensiva, na ausência de qualquer medicação anti-hipertensiva, poderia ser um meio eficaz de reduzir os níveis de PA e EMP em pacientes pré-hipertensivos com periodontite, seus estudos demonstraram redução nas concentrações de hs-PCR do grupo (TI) em relação ao grupo (TC) em 3, 6 meses após o TI (P <0,001), com declínio em IL-6 apenas após 6 meses de TI (P = 0,018). A pressão arterial sistólica e diastólica e EMP também apareceram reduzidas no grupo TI em comparação com o

grupo TC (diferença absoluta: 12,57 e 9,65 mm Hg e 581,59/ μ L, respectivamente; 95% de confiança: 10,45 a 14,69, 7,06 12,24 e 348,12 a 815,06, respectivamente; $P < 0,05$).

Torumtay G et al (2015) relataram que o tratamento periodontal não cirúrgico (NSPT) também pode ser eficaz no controle da inflamação sistêmica em pacientes com SM a curto prazo. Foi observado redução dos níveis séricos de hs-CRP e IL-6 assim como, uma melhora significativa nos parâmetros periodontais. No estudo, os níveis salivares de IL-6 e OSI diminuíram em ambos os grupos após NSPT, enquanto as concentrações salivares de TAC aumentaram. No grupo SM, os níveis de TRG e HbA1c diminuíram significativamente em 3 meses. Os autores observaram que o NSPT reduziu o estresse oxidativo e o estado inflamatório em pacientes com SM e periodontite crônica o que fortalece a ideia de que a terapia periodontal pode ser um grande aliado no tratamento de doenças sistêmicas.

4 DISCUSSÃO

A periodontite é uma doença infecciosa inflamatória crônica que afeta os tecidos periodontais (KATAOKA et al., 2016; MOLON, 2014). A destruição progressiva é uma característica da periodontite diante da resposta imune deficiente do hospedeiro a qual leva a um desequilíbrio que favorece o ataque bacteriano resultando em formação de bolsa periodontal, perda da crista óssea alveolar e recessão gengival (Almeida & Lima, 2006; Rose et al., 2007). Esta patologia é considerada comum e estima-se que que tenha uma prevalência geral de até 45% a 50%, cuja forma mais grave afeta 11,2% da população mundial e é a sexta doença mais comum em humanos (Kassebaum et al., 2014).

Os estudos dessa revisão demonstram haver associação entre DP e SM. Segundo Campos JR et al. (2020), indivíduos com SM apresentaram estado periodontal precário e maior prevalência, gravidade e extensão de periodontite. Esses resultados estão em concordância com os achados de Hlushchenko TA et al (2020) em que pacientes com SM tiveram maior prevalência de periodontite generalizada, sendo a maior proporção encontrada na fase tardia da doença e em indivíduos com mais idade.

Em 2020, Gomes-Filho IS et al. também mostraram uma grande associação entre periodontite moderada e grave e SM mesmo após ajuste para idade, sexo, educação, tabagismo e doenças cardiovasculares. No estudo, os indivíduos com periodontite moderada ou grave eram aproximadamente 2 vezes mais propensos a desenvolver SM do que os indivíduos sem periodontite. Este trabalho está em concordância com o estudo realizado por Kumar, Naresh et al. (2016), que observaram alta associação de SM e periodontite crônica com OR: 2,64, IC 95%: 1,36–5,18 e $P < 0,003$ independente dos fatores de risco que afetam a periodontite crônica como idade, sexo, local de residência e uso de tabaco.

Porphyromonas gingivalis, *Prevotella intermedia*, *Actinomyces*, *Forsythia*, *Treponema*, *Fusobacterium nucleatum* são as bactérias mais relacionadas com o aumento de profundidade de bolsa e com a presença de sangramento à sondagem (TREVIZANI FILHO; SANI NETO, 2002). De acordo com Musskopf ML et al. (2017) os indivíduos com SM possuem menos dentes, maior porcentagem de cálculo, maior média de AL e maior porcentagem de sítios de AL ≥ 3 mm do que pacientes sem SM. Esses estudos estão em conformidade com estudos de Tegelberg

P et al. (2019); os autores observaram que o risco relativo de profundidade de sondagem (DP) ≥ 4 mm e nível ósseo alveolar (BL) ≥ 5 mm (RR 1,8, 95% CI 1,6-2,1 e RR 1,5, 95% CI 1,3-1,9, respectivamente) foi maior em indivíduos expostos a SM ≥ 15 anos do que entre pacientes com exposição <15 anos (RR 1,2, IC 95% 1,1-1,3 e RR 1,1, IC 95% 1,0-1,3, respectivamente). Pouco tempo depois, Mendes JJ et al. (2021) em um estudo transversal com uma amostra grande de participante (10.576), observaram que a hipertensão foi mais prevalente em pacientes com perda dentária grave do que com perda dentária não grave (56,1% vs. 39,3%, $p < 0,001$). A idade mediu 80,0% e 87,5% da associação entre periodontite com PA sistólica ($p < 0,001$) e PA diastólica ($p < 0,001$), respectivamente.

Uma característica da SM é agregar componentes (hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia, intolerância à glicose e resistência à insulina) que elevam o risco de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes tipo 2 (DMII) (LAAKSONEN et al., 2002; LAKKA et al., 2002); MALIK et al., 2004). Neste contexto, Koo HS et al. (2018) apontaram que pacientes com SM foram 1,12 vezes mais propensos a desenvolver periodontite do que aqueles sem SM e, o risco de periodontite aumenta conforme o número de componentes da SM. Em paralelo Shimazaki et al (2007) observaram a associação entre periodontite e 5 componentes da SM (níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade, obesidade abdominal, níveis de triglicérides, pressão arterial e glicemia de jejum) em 584 mulheres japonesas e descobriram que em pacientes com 4 ou 5 componentes da SM as razões de chance foram significativamente maiores para maior profundidade de bolsa (6,6; IC 95% = 2,6-16,4) e perda clínica de inserção (4,2; IC 95% = 1,2-14,8).

O endotélio saudável é de grande importância na manutenção da pressão arterial, alguns estudos apontam que a disfunção endotelial é causada pelo estresse oxidativo levando a inflamação, dano tecidual e alterações morfológicas que levam ao aumento da resistência vascular e hipertensão (CHAMPLAIN et al, 2004); (TOUYZ, 2004; BOOS, 2006). Em 2019, Czesnikiewicz-Guzik M et. Al, em uma análise de randomização mendeliana, demonstraram uma relação significativa entre os polimorfismos de nucleotídeo (SNPs) e o fenótipo de pressão arterial (PA). Este dado está de acordo com um estudo transversal recente realizado por Muñoz Aguilera E, et al (2021) que mostrou que os participantes com periodontite eram mais propensos a ter hipertensão (NHANES: OR = 1,3, IC 95%: 1,0-1,6, P = 0,025; KNHANES: OR = 1,2, IC 95%: 1,0-1,4, P = 0,041) e pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg (NHANES:

OR = 1,6, IC 95%: 1,1-2,3, P < 0,001; KNHANES: OR = 1,3, IC 95%: 1,0-1,6, P < 0,031) maior do que aqueles sem a doença.

Muitas doenças crônicas infecciosas, inflamatórias e imunológicas estão associadas a um risco significativamente aumentado de eventos cardiovasculares, incluindo artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e periodontite (Roth et al., 2015). A DP está associada de maneira independente e significativa à todas as causas e mortalidade por doenças cardiovasculares em diferentes populações (Linden et al., 2012; Sharma et al., 2016). *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinomyces*, *Forsythia*, *Treponema*, *Fusobacterium nucleatum* - são as bactérias que mais se destacam na patogênese da periodontite (AMAR; LEEMAN, 2013; NISHIYAMA, 2013). No estudo de Mahendra J et al. (2021) os resultados apontaram que os participantes com mais de 50 anos do grupo DRC + GP apresentaram piores escores periodontais, elevação isolada da pressão arterial sistólica, creatinina sérica elevada e glicemia de jejum alterada e aumento nas contagens bacterianas do complexo vermelho. Na literatura também é possível encontrar evidências dessas bactérias em placas ateroscleróticas de pacientes com aterosclerose (PUSSINEN et al., 2004). Além disso, *Porphyromonas gingivalis* também parece estar associado com aumento do risco de desenvolver doença cardíaca coronária (PUSSINEN et al, 2003).

Uma boa condição periodontal pode estar associada a melhora do controle da pressão arterial durante a terapia anti-hipertensiva (Pietropaoli et al, 2018). Em 2019 Czesnikiewicz-Guzik M et. Al, em um estudo de intervenção randomizado, demonstraram que houve melhora no estado periodontal em 2 meses da TPI quando comparado com TPC. Houve melhora da pressão arterial diastólica e da função endotelial devido redução de IFN- γ e IL-6 circulantes, de células T CD8+ ativadas (CD38+) e de imunosenescentes (CD57+CD28null) associadas à hipertensão. Resultados parecidos foram encontrados no trabalho de Sharma S et al. (2021). A meta-análise mostrou que a diminuição significativa de PCR e a mudança positiva na função endotelial após TPI, proporcionaram uma grande melhora na saúde cardiovascular em pacientes hipertensos e pré-hipertensos, quando comparados com o grupo controle TPC. No estudo de caso-controle feito por Torumtay G et al (2015), o tratamento periodontal não cirúrgico (NSPT) foi eficaz no controle da inflamação sistêmica em pacientes com SM. O tratamento reduziu o estresse oxidativo e o estado inflamatório em pacientes com SM e periodontite crônica. Isso fortalece a ideia de que

a terapia periodontal pode ser um grande aliado no tratamento de doenças sistêmicas.

Dessa forma, os principais achados desta revisão suportam a ideia de que a periodontite é um indicador de risco para síndrome metabólica e hipertensão. A maioria dos estudos selecionados demonstram correlação entre a periodontite e síndrome metabólica. Pode-se afirmar, pela natureza dos estudos, que a prevalência da periodontite é maior nos pacientes com SM do que nos grupos controle. Quanto mais severo o estágio da DP maior é o risco de desenvolver SM. Da mesma forma, pacientes com SM são mais propensos a desenvolver DP quando comparado ao grupo sem SM, além de possuírem bolsas periodontais mais profundas. Pacientes com DP são mais propensos a ter hipertensão e a PAS mais elevada. A terapia periodontal demonstrou ser eficiente na redução da inflamação sistêmica e no controle da pressão arterial em pacientes com DP após curto prazo do tratamento.

Sabe-se, portanto, que a saúde bucal é de grande importância para a saúde geral do indivíduo. Logo, a prevenção e a detecção precoce da doença periodontal são essenciais para reduzir os danos locais e sistêmicos. A periodontite pode aumentar o risco para o desenvolvimento de doenças sistêmicas e não deve ser ignorada pelos profissionais da área da saúde. Uma boca saudável torna o paciente menos propenso a desenvolver DCV, sendo assim, uma atenção especial deve ser dada para a prevenção e para o tratamento das doenças periodontais a fim de prevenir DCV, entre elas a hipertensão arterial.

Encontramos poucos estudos que sustentam o envolvimento da hipertensão no contexto da DP e SM, isso dificulta a estimativa precisa da verdadeira direção e grau de associação entre as doenças. Embora esse campo de pesquisa ainda ser pouco explorado, a associação entre HA e DP tem sido avaliada em diferentes estudos ao longo dos anos. Enquanto alguns estudos preliminares podem ter apontado para uma associação entre as doenças que podem ser causadas por diversos fatores de risco comuns a ambos, estudos recentes, com análises ajustadas, têm apontado a DP como indicador de risco potencial para HA. No entanto, os dados prospectivos são escassos e incertos, e o impacto de uma doença sobre a outra não foi exatamente determinado (Tonetti et al., 2013). Esta é uma questão importante para pesquisas futuras. As evidências demonstraram haver associação entre DP e SM, porém a maioria dos estudos são concentradas em seus componentes como obesidade, intolerância à glicose e resistência à insulina. Essa revisão encontrou

apenas um estudo com grande número de participantes (10.576) (Mendes JJ et al. (2021). No geral os estudos contaram com uma amostra de participantes modesta, além da metodologia de acompanhamento curta. Sendo assim sugere-se que mais estudos sejam realizados, com uma quantidade de participantes mais expressiva e com metodologia de acompanhamento por um período de tempo mais amplo para confirmar esses achados e desenvolver um quadro mais completo da associação entre eles.

5 CONCLUSÃO

De acordo com esses achados pode-se concluir que há uma associação significativa entre periodontite, síndrome metabólica e hipertensão arterial. Embora a relação causal entre essas doenças não esteja totalmente esclarecida, os estudos apontam que aspectos inflamatórios interligam esta relação. A terapia periodontal intensiva realizada em pacientes com DPs, SM e hipertensos pode agir reduzindo a inflamação e os níveis de hipertensão nesses pacientes, podendo ser utilizada como importante instrumento de prevenção para doenças cardiovasculares. Ainda que essa revisão demonstre possíveis relações entre as doenças citadas, há a necessidade de estudos futuros para melhor compreensão dos mecanismos e interações entre periodontite e hipertensão no contexto da SM, o que fortalecerá ainda mais o envolvimento entre as doenças.

REFERÊNCIAS

Albandar, J. M. (2002). Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 29(1), 177–206. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.290109.x>

ALBERTI, K. G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, v. 120, n. 16, p. 1640-5, Oct 2009. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805654> >.

Almeida, R. F., & Lima, C. (2006). Associação entre patologias sistêmicas. *Rev Port Clin Geral*, 22, 379–390.

AMAR, S. LEEMAN, S. Periodontal innate immune mechanisms relevant to obesity. *Mol. Oral Microbiol.* v. 28, n. 5, p. 331-341, 2013.

Bahia, Luciana et al. O endotélio na síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [online]. 2006, v. 50, n. 2 [Acessado 19 Abril 2022], pp. 291-303. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200015>>. Epub 23 Maio 2006. ISSN 1677-9487. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200015>.

BEZERRA, C. F. R. et al. O papel da proteína c-reativa na relação entre as doenças periodontais e cardiovasculares. *Revista Periodontia*, Natal, v. 18, n. 1, p.7-13, mar. 2008. Disponível em: <http://www.revistasobrape.com.br/arquivos/marco2008/artigo1.pdf>. Acesso em: 15 maio. 2018.

BLAKE, G. J. et al. Blood pressure, C-Reactive Protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation*, v. 108, p.2993-2999,2003.

Bonato CF, do-Amaral CCF, Belini L, Salzedas LMP, Oliveira SHP. Hypertension favors the inflammatory process in rats with experimentally induced periodontitis. *J Periodontal Res* 2012; 47:783–92.

BORGES, Pollyanna Kássia de Oliveira et al. Prevalence and characteristics associated with metabolic syndrome in Japanese-Brazilians with and without periodontal disease. *Cadernos de saude publica*, v. 23, n. 3, p. 657-668, 2007.

Campos JR, Costa FO, Cota LOM. Association between periodontitis and metabolic syndrome: A case-control study. *J Periodontol.* 2020 Jun;91(6):784-791. doi: 10.1002/JPER.19-0298. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31691971.

CAPERS, Q. IV, et al. Monocyte protein-1 expression in aortic tissues of

hipertensive rats. *Hipertension*, v.30, p.1397-1402, 1997.

Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S1-S8. doi: 10.1111/jcpe.12935. PMID: 29926489.

CC Tsai, HS Chen, SL Chen et al., "Peroxidação lipídica: um possível papel na indução e progressão da periodontite crônica", *Revista de Pesquisa Periodontal*, vol. 40, não. 5, pág. 378-384, 2005.

Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000, 64(1), 57–80. <https://doi.org/10.1111/prd.12002>.

Champlain J, Wu R, Girouard H, Karas M, Midaoui AE, Laplante M-A, Wytt. et al. Oxidative stress in hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2004;26(7&8):593-601.

CHAPPELL, D. C. et al. Oscillatory shear stress simulates adhesion molecule expression. In cultured human endothelium. *Circulation Research*, v.82, p.532-539, 1998.

CJ Boos e GYH Lip, "A hipertensão é um processo inflamatório?" *Projeto Farmacêutico Atual*, vol. 12, não. 13, pág. 1623-1635, 2006.

CRAIG, R.G. et al. Periodontal Diseases and Systemic Inflammation. *Seminars in Dialysis*., v.26(1), p. 23-28, 2013.

Czesnikiewicz-Guzik M, Osmenda G, Siedlinski M, Nosalski R, Pelka P, Nowakowski D, Wilk G, Mikolajczyk TP, Schramm-Luc A, Furtak A, Matusik P, Koziol J, Drozd M, Munoz-Aguilera E, Tomaszewski M, Evangelou E, Caulfield M, Grodzicki T, D'Aiuto F, Guzik TJ. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. *Eur Heart J*. 2019 Nov 1;40(42):3459-3470. doi: 10.1093/eurheartj/ehz646. PMID: 31504461; PMCID: PMC6837161.

Daudt, Luciana Dondonis. "Associação da síndrome metabólica e periodontite: revisão sistemática e metanálise." (2013).

Evans JL, Goldfine ID. Aging and Insulin Resistance: Just Say iNOS. *Diabetes*. 2013;62(2):346-8.

FA Akalin, E. Baltacioğlu, A. Alver e. Karabulut, "Níveis de peroxidação lipídica e estado oxidante total no soro, saliva e fluido crevicular gengival em pacientes com periodontite crônica", *Revista de Periodontologia Clínica*, vol. 34, nº. 7, pág. 558-565, 2007.

Gomes-Filho IS, Balinha IDSCE, da Cruz SS, Trindade SC, Cerqueira EMM, Passos-Soares JS, Coelho JMF, Ladeia AMT, Vianna MIP, Hintz AM, de Santana

TC, Dos Santos PP, Figueiredo ACMG, da Silva ICO, Scannapieco FA, Barreto ML, Loomer PM. Periodontite moderada e grave estão positivamente associadas à síndrome metabólica. *Clin Oral Investig*. 2021 Jun;25(6):3719-3727. doi: 10.1007/s00784-020-03699-2. Epub 2020 Nov 23. 33226499.

H. Sobaniec e ME Sobaniec-Lotowska, "Exames morfológicos de tecidos duros de paradontium e avaliação de processos selecionados de peroxidação lipídica em soro sanguíneo ou ratos no curso de periodontite experimental," *Monitor de Ciências Médicas*, vol. 6, não. 5, pág. 875-881, 2000.

Han DH, Shin HS, Kim MS, Paek D, Kim HD. Group of Serum Inflammatory Markers and Periodontitis-Metabolic Syndrome Co-Existence in Koreans. *J Periodontol*, 2012; 83(5):612-20.

Haffner SM. Insulin resistance, inflammation and the prediabetic state. *Am J Cardiol* 2003; 92:18J-26J).

Hlushchenko TA, Batig VM, Borysenko AV, Tokar OM, Batih IV, Vynogradova OM, Boychuk-Tovsta OG. Prevalência e Intensidade da Doença Periodontal em Indivíduos com Síndrome Metabólica. *J Med Life*. Jul-Sep;13(3):289-292. doi: 10.25122/jml-2020-0073. PMID: 33072198; PMCID: PMC7550136.

ILC Chapple e JB Matthews, "O papel do oxigênio reativo e das espécies antioxidantes na destruição do tecido periodontal", *Periodontologia* 2000, vol. 43, nº. 1, pág. 160-232, 2007.

JOHN, V. et al. Periodontal Disease and Systemic Diseases: Na Update for the Clinician. *Journal of the Indiana Dental Association*, v. 95(1), p. 16-23, 2016.

Kassebaum, NJ , Bernabe, E. , Dahiya, M. , Bhandari, B. , Murray, CJ , & Marcenes, W. (2014). Carga global da periodontite grave em 1990-2010: uma revisão sistemática e meta-regressão . *Journal of Dental Research* , 93 , 1045-1053. 10.1177/0022034514552491 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Schola.

KATAOKA, K. et al. Visualization of Oxidative Stress Induced by Experimental Periodontitis in Keap1-Dependent Oxidative Stress Detector-Luciferase Mice. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 17, p. 1-11, 2016.

Kobayashi Y, Niu K, Guan L, Momma H, Guo H, Cui Y, et al. Oral Health Behavior and Metabolic Syndrome and Its Components in Adults. *J Dental Res*, 2012; 91(5):479–84.

Koo HS, Hong SM. Prevalência e Fatores de Risco para Periodontite entre pacientes com Síndrome Metabólica. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018 Set;16(7):375-381. doi: 10.1089/met.2018.0003. Epub 2018 Jun 12. 29893616.

KUMAR, P.S. et al. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *J Physiol.*, v. 595(2), p. 465–476, 2017.

LAAKSONEN, D. E. et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, v. 156, n. 11, p. 1070-7, Dec 2002. ISSN 0002-9262. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12446265> >.

LAKKA, H. M. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, v. 288, n. 21, p. 2709-16, Dec 2002. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460094> >.

Lamster IB, Pagan M. Periodontal disease and the metabolic syndrome. *Int Dent J*. [Internet]. 2016 [citado em 13 dez 2020]; 67(2):67-7. DOI: 10.1111/idj.12264.

Leite CLA, Redins CA, Vasquez EC, Meyrelles SS. Experimental-induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 2005; 27:523–31.

Leong, X.-F., Ng, C.-Y., Badiah, B., & Das, S. (2014). Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. *TheScientificWorldJournal*, 2014, 768237. <https://doi.org/10.1155/2014/768237>.

Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L, et al. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD009197.

LIMA, Heliton Gustavo de; LARA, Vanessa Soares. Aspectos Imunológicos da Doença Periodontal Inflamatória: Participação dos Mastócitos. *Journal Of Health Sciences*. São Paulo, v.15, n. 3, p. 225-229, jan. 2013. Disponível em: <http://www.pgsskroton.com.br/seer/index.php/JHealthSci/article/view/682/649>. Acesso em: 10\04\2018.

Linden GJ, Linden K, Yarnell J, Evans A, Kee F, Patterson CC. All-cause mortality and periodontitis in 60-70-year-old men: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol*. 2012 Oct;39(10):940-6. doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01923.x. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22834905.

MAGALHÃES, Francisco Iago Cerqueira. Relação entre periodontite e síndrome metabólica: uma revisão sistematizada. 2017. 30 f. TCC (Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.

Mahendra J, Palathingal P, Mahendra L, Muralidharan J, Alzahrani KJ, Sayed M, Mugri MH, Almagbol M, Varadarajan S, Balaji TM, Bhandi S, Srinivasan S, Raj AT, Patil S. Isolated Systolic Blood Pressure and Red-Complex Bacteria-A Risk for Generalized Periodontitis and Chronic Kidney Disease. *Microorganisms*. 2021 Dec 27;10(1):50. doi: 10.3390/microorganisms10010050. PMID: 35056499; PMCID: PMC8781149.

MALIK, S. et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*,

v. 110, n. 10, p. 1245-50, Sep 2004. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15326067> >.

Mendes JJ, Viana J, Cruz F, Pereira D, Ferreira S, Pereira P, Proença L, Machado V, Botelho J, Rua J, Delgado AS. Blood Pressure and Tooth Loss: A Large Cross-Sectional Study with Age Mediation Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 2;18(1):285. doi: 10.3390/ijerph18010285. PMID: 33401662; PMCID: PMC7795250.

Morita T, Ogawa Y, Takada K, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, et al. Association Between Periodontal Disease and Metabolic Syndrome. *J Public Health Dent*, 2009; 69(4):248–53.

Muñoz Aguilera E, Leira Y, Miró Catalina Q, Orlandi M, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ, Hingorani AD, Nart J, D'Aiuto F. Is systemic inflammation a missing link between periodontitis and hypertension? Results from two large population-based surveys. *J Intern Med*. 2021 Apr;289(4):532-546. doi: 10.1111/joim.13180. Epub 2020 Nov 19. PMID: 32969093.

Musskopf ML, Daudt LD, Weidlich P, Gerchman F, Gross JL, Oppermann RV. Síndrome metabólica como indicador de risco para doença periodontal e perda dentária. *Clin Oral Investig*. 2017 Mar;21(2):675-683. doi: 10.1007/s00784-016-1935-8. Epub 2016 Setembro 7. 27604232.

NISHIYAMA, S. A. B. Possíveis impactos da cirurgia bariátrica sobre a saúde periodontal de indivíduos obesos. Determinação do perfil microbiológico e 73 imunológico. 2013. 100f. Tese. (Doutora em Ciências) - Programa de pósgraduação em microbiologia, Universidade de São Paulo. São Paulo.

Offenbacher, S. (1996). Periodontal Diseases: Pathogenesis. *Annals of Periodontology*, 1(1), 821–878. <https://doi.org/10.1902/annals.1996.1.1.82>.

Paizan MLM, Vilela-Martin JF. Is there an association between periodontitis and hypertension? *Curr Cardiol Rev* 2014;10:355–61.

Pietropaoli D, Monaco A, D'Aiuto F, Muñoz Aguilera E, Ortu E, Giannoni M, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ, Ferri C, Del Pinto R. Active gingival inflammation is linked to hypertension. *J Hypertens*. 2020 Oct;38(10):2018-2027. doi: 10.1097/HJH.0000000000002514. PMID: 32890278.

PUSSINEN, P. J. et al. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 23, n. 7, p. 1250-1254, 2003.

PUSSINEN, P. J. et al. High serum antibody levels to *Porphyromonas gingivalis* predict myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, v. 11, n. 5, p. 408-411, 2004.

Ramachandran A, Levonen AL, Brookes PS, Ceaser E, Shiva S, Barone MC, Darley-Usmar V. Mitochondria, nitric oxide, and cardiovascular dysfunction. *Free*

Radic Biol Med. 2002;33(11): 1465-34.

Rashmi N, Galhotra V, Goel P, Rajguru JP, Jha SK, Kulkarni K. Assessment of C-reactive Proteins, Cytokines, and Plasma Protein Levels in Hypertensive Patients with Apical Periodontitis. *J Contemp Dent Pract*. 2017 Jun 1;18(6):516-521. doi: 10.5005/jp-journals-10024-2076. PMID: 28621285.

RM Touyz, "Espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo vascular e sinalização redox na hipertensão: qual é o significado clínico?" *Hipertensão*, vol. 44, nº. 3, pág. 248-252, 2004.

Rose, L., Mealy, B., Genco, R., & Cohen, W. (2007). *Periodontia - Medicina, Cirurgia e Implantes*. São Paulo: Livraria Santos.

Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Fatores demográficos e epidemiológicos da mortalidade cardiovascular global. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-1341. doi:10.1056/NEJMoa1406656.

Scannapieco FA. Periodontal inflammation: from gingivitis to systemic disease? *Compend Cont Educ Dent*, 2004; 25(7):16-25.

Scarpim, Maria de Fátima Pereira de Andrade. Associação entre a doença periodontal e a síndrome metabólica. Diss. 2017.

Sharma P, Dietrich T, Ferro CJ, Cockwell P, Chapple IL. Associação entre periodontite e mortalidade nos estágios 3-5 da doença renal crônica: NHANES III e estudo de mortalidade vinculado. *J Clin Periodontol*. 2016;43(2):104-113. doi:10.1111/jcpe.12502.

Sharma S, Sridhar S, McIntosh A, Messow CM, Aguilera EM, Del Pinto R, Pietropaoli D, Gorska R, Siedlinski M, Maffia P, Tomaszewski M, Guzik TJ, D'Aiuto F, Czesnikiewicz-Guzik M. Periodontal therapy and treatment of hypertension-alternative to the pharmacological approach. A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2021 Apr;166:105511. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105511. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33617973.

Shimazaki, Y., Saito, T., Yonemoto, K., Kiyohara, Y., Iida, M. e Yamashita, Y. (2007). Relação da síndrome metabólica com a doença periodontal em mulheres japonesas, o Estudo Hisayama. *J Dent Res*.86: 271.

Spezzia S, Calvoso Jr. R. Influência das doenças periodontais na atividade do lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Uningá Review*, 2012; 11(1):55-60.

Spezzia S, Calvoso Jr. R. Proteína C reativa, aterosclerose e doenças periodontais. *Braz J Surg Clin Res*, 2013; 4(1):63-7.

Spezzia S. A influência das doenças periodontais nas doenças cardiovasculares. *Rev Eletr Fac Odontol FMU*, 2012; 1(3):1-20.

SPEZZIA, Sérgio. Síndrome Metabólica e Doenças Periodontais. *Revista*

Fluminense de Odontologia, 2019.

T. Tomofuji, D. Ekuni, R. Yamanaka et al., "Administração crônica de lipopolissacarídeo e proteases induz inflamação periodontal e esteatose hepática em ratos", *Revista de Periodontologia*, vol. 78, nº. 10, pág. 1999-2006, 2007.

T. Tomofuji, T. Azuma, H. Kusano et al., "Dano oxidativo do tecido periodontal no modelo de periodontite de rato: efeitos de uma dieta rica em colesterol", *Cartas FEBS*, vol. 580, nº. 15, pág. 3601-3604, 2006.

Tegelberg P, Tervonen T, Knuutila M, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Auvinen J, Ylöstalo P. Long-term metabolic syndrome is associated with periodontal pockets and alveolar bone loss. *J Clin Periodontol*. 2019 Aug;46(8):799-808. doi: 10.1111/jcpe.13154. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31141197.

Teles, Yanna Carolina Ferreira, et al. "O papel do estresse oxidativo na síndrome metabólica." *J Health Scilnst* 33 (2015): 89-93.

Tonetti MS , Greenwell H , Kornman KS . Estadiamento e graduação da periodontite: estrutura e proposta de uma nova classificação e definição de caso . *J Clin Periodontol* . 2018 ; 45 (Supl. 20): S149 – S161.

Torumtay G, Kirzioglu FY, Ozturk M, Kale B, Calapoglu M, Orhan H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *J Periodontal Res*, 2015; 51(4):489-98.

TREVIZANI FILHO, E.; SANI NETO, J. *Manual de Periodontia*. Editora Atheneu. 2002, 74p. São Paulo.

Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;45(20):44-67.

Vasconcelos SML, Goulart MOF, Silva MAM, Gomes ACM. Hipótese oxidativa da hipertensão arterial: uma minirrevisão. *Rev Bras Hipertens*. 2007;14(4):269-74.

VERMA, S. et al. A self-fulfilling prophecy: C-Reactive Protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, v. 106, p. 913-919, 2002.

XIAOJING, L. et al. Systemic Diseases Caused by Oral Infection. *Clinical microbiology reviews*, v. 13(4), p. 547-558, 2000.

Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*. 2013 Aug 5;15:e7. doi: 10.1017/erm.2013.8. PMID: 23915822.

Zhou QB, Xia WH, Ren J, Yu BB, Tong XZ, Chen YB, Chen S, Feng L, Dai J, Tao J, Yang JY. Effect of Intensive Periodontal Therapy on Blood Pressure and Endothelial Microparticles in Patients With Prehypertension and Periodontitis: A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol*. 2017 Aug;88(8):711-722. doi: 10.1902/jop.2017.160447. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28452620.