



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Mara Lucia Macedo Paizan

**Alterações Metabólicas se Relacionam à
Doença Periodontal**

São José do Rio Preto
2010

Mara Lucia Macedo Paizan

**Alterações Metabólicas se Relacionam à
Doença Periodontal**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas.

Orientador: Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin

São José do Rio Preto
2010

Paizan, Mara Lucia Macedo
Alterações Metabólicas se relacionam à doença Periodontal /
Mara Lucia Macedo Paizan
São José do Rio Preto, 2010
101 p.;

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José
do Rio Preto – FAMERP
Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin

1. Doenças Periodontais; 2. Hipertensão Arterial; 3. Fator de
Risco; 4. Síndrome Metabólica.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos Especiais.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Epígrafe.....	iv
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tabelas.....	vi
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	viii
Resumo.....	x
Abstract.....	xii
1. Introdução.....	01
1.1. Aterosclerose e a Doença Arterial Coronariana.....	02
1.2. Doença Periodontal.....	04
1.3. Hipertensão Arterial Sistêmica.....	14
1.4. Objetivo.....	17
2. Casuística e Método.....	18
2.1. Classificação da Hipertensão Arterial.....	20
2.2. Exame Clínico Intra-Oral.....	24
2.3. Índices Periodontais.....	25
2.4. Classificação da Doença Periodontal.....	27
2.5. Análise Estatística.....	27
3. Resultados.....	28
3.1. Normotensos x Hipertensos.....	29

3.2.	Hipertensos Edentados x Hipertensos Dentados com Periodontite x Hipertensos sem Periodontite	33
3.3.	Análise de Regressão Logística	37
3.3.1.	Hipertensos com Periodontite e Controles Normotensos ...	37
3.3.2.	Hipertensos com Periodontite x Hipertensos sem Periodontite	39
3.3.3.	Hipertensos Dentados com Periodontite x Hipertensos Edentados	42
4.	Discussão	45
4.1.	Pressão Arterial, Fatores de Risco (Tabagismo e Etilismo) e Doença Periodontal.....	48
4.2.	Doença Periodontal e Proteína C Reativa.....	52
4.3.	Doença Periodontal e Síndrome Metabólica	53
4.4.	Tratamento da Doença Periodontal.....	57
4.5.	Limitações do Estudo	58
4.6.	Recomendações	59
5.	Conclusões	62
6.	Referências Bibliográficas	63
7.	Apêndice	86

Dedicatória

- ✓ Ofereço o fruto do meu trabalho a todos que de alguma maneira contribuíram para que ele chegasse a sua maturidade.

- ✓ Agradeço os **meus filhos** pela paciência e companheirismo neste período e durante toda a vida.

- ✓ Agradeço também aos **meus pais** pela formação e amparo que me deram.

- ✓ A **Lilian Mary Loes Richter e Rose Mary Loes Richter**, grandes amigas de todas as horas. Que Deus as abençoe sempre!

- ✓ Ao **Prof. Dr. Reinaldo Azoubel e Lina Azoubel**. Há pessoas que nos ajudam a quebrar alguns velhos padrões e modificar pensamentos, provocando transformações positivas. Devo isso a ambos. Obrigada.

Agradecimentos Especiais

- ✓ Ao meu orientador **Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin**, pelo acolhimento, paciência e compreensão. A competência de nossos líderes é um dos maiores estímulos para nosso sucesso. Muito obrigada pela oportunidade e que a vida lhe seja generosa.

Agradecimentos

Agradeço:

- ✓ Ao **Prof. Dr. José Antonio Cordeiro**. Departamento de epidemiologia e saúde coletiva.
- ✓ Ao **Prof. Dr. Juan Yugar de Toledo**. Professor orientador da Pós-graduação.
- ✓ À **Profª. Dra Dorotéia Rossi Silva Souza**. Diretoria de pesquisa.
- ✓ Aos Dentistas: **Profª Dra. Mariângela Ingracia de Lucia, Dr. Edison Crepaldi, Dr. Frederico A . Spir.**
- ✓ À Equipe da **Profª. Gisela Cipullo Moreira**. Departamento de Farmacologia.
- ✓ À **Profª. Adília Maria Pires Sciarra**. Departamento de Pós graduação.
- ✓ Aos funcionários: **Cleide Francisquini** Coordenação de enfermagem; **Rosângela Gomes Travasstos**, Ambulatório; **Zélia Cristina Regis, Claudia Araujo Martins e Rosângela Moreira Cavanami**, Biblioteca; **José Antonio Silistino, Fabiana Cristina Godoy, Rosemere Cleide Souza Desidério, Guilherme Martins Dias, Luiz Henrique de Oliveira Ferreira e Bruno Augusto de Oliveira Barreto**, Departamento de Pós-graduação.
- ✓ Aos **Professores e Coordenadores** da pós-graduação pela competência demonstrada.
- ✓ Aos **amigos** que colaboram no cotidiano para que esses desafios possam ser vencidos.
- ✓ Aos **pacientes**, pois sem eles este trabalho não seria possível.

“A filosofia que cultivo não é nem tão bárbara nem tão
inacessível que rejeite as paixões; pelo contrário,
é só nelas que reside a doçura e a felicidade da vida”.

“Daria tudo que sei, pela metade do que ignoro”.

René Descartes

Lista de Figuras

Figura 1.	Gengiva sadia.....	5
Figura 2.	Gengivite.....	6
Figura 3.	Periodontite.....	6
Figura 4.	Comparação da Idade, controle X outros grupos.....	35
Figura 5.	Média de prevalência de DM, controle X outros grupos.....	35
Figura 6.	Média de eventos cerebrovasculares, controle X outros grupos.	36
Figura 7.	Média de eventos cardiovasculares, controle X outros grupos...	36
Figura 8.	Média de eventos totais, controle X outros grupos.....	37
Figura 9	Prevalência de SM, controle X outros grupos.....	37
Figura 10.	IMC, controle X outros grupos.....	38
Figura 11.	Cintura Abdominal, controle X outros grupos.....	38
Figura 12.	Glicemia, controle X outros grupos.....	39
Figura 13.	PCRus, controle X outros grupos.....	39
Figura 14.	Comparação da Idade, 3 grupos (hipertensos com, hipertenso sem periodontite, e edentados entre si).....	43
Figura 15.	Média PAD 24 hs (hipertensos com, hipertenso sem periodontite, e edentados entre si).....	43
Figura 16.	Média PAD Vigília (hipertensos com, hipertenso sem periodontite, e edentados entre si).....	44

Figura 17. Média PAD Sono (hipertensos com, hipertenso sem periodontite, e edentados entre si).....	44
Figura 18. Cintura Abdominal (hipertensos com, hipertenso sem periodontite, e edentados entre si).....	45
Figura 19. Glicemia (hipertensos com, hipertenso sem periodontite, e edentados entre si).....	45
Figura 20. N° de critérios SM (hipertensos com, hipertenso sem periodontite, e edentados entre si).....	46
Figura 21. Microalbuminúria (hipertensos com, hipertenso sem periodontite, e edentados entre si).....	47

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Classificação da Pressão Arterial segundo as V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.....	21
Tabela 2.	Critérios diagnósticos de síndrome metabólica segundo The National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII).....	24
Tabela 3.	Dados demográficos, bioquímicos, prevalência de diabetes, síndrome metabólica e de eventos cardiocerebrovasculares em indivíduos do grupo controle (sem hipertensão e sem periodontite), do grupo de hipertensos sem e com periodontite e do grupo de edentados.....	34
Tabela 4.	Dados demográficos, bioquímicos, de pressão arterial, prevalência de diabetes, síndrome metabólica e de eventos cardiocerebrovasculares em indivíduos do grupo de hipertensos edentados e dentados com e sem periodontite.....	42
Tabela 5.	Comparação da taxa de excreção urinária de albumina entre os grupos de edentados e de hipertensos com e sem periodontite..	47
Tabela 6.	Regressão logística das variáveis com significância estatística na comparação entre hipertensos com DP e controles normotensos sem DP.....	49
Tabela 7.	Regressão logística das variáveis avaliadas em conjunto na comparação entre hipertensos com DP e controles normotensos sem DP.....	49
Tabela 8.	Regressão logística de variáveis glicemia, cintura abdominal e excreção urinária de albumina, de acordo com divisão em quartis, comparando hipertensos com e sem DP.....	51

- Tabela 9. Modelo de regressão logística comparando hipertensos com DP e sem DP. O modelo 1 usa os valores de glicemia, microalbuminúria e de cintura abdominal como variáveis contínuas. O modelo 2 usa os valores de glicemia, microalbuminúria e de cintura abdominal na forma de quartil..... 52
- Tabela 10. Regressão logística das taxas de excreção urinária de albumina divididas de acordo com os valores de referência em normo, micro e macroalbuminúria, comparando hipertensos com DP e sem DP..... 53
- Tabela 11. Regressão logística de variáveis entre hipertensos dentados com DP e hipertensos edentados. Modelo 1 mostra a comparação isolada de cada variável (idade e média de PAD de 24 h, vigília e sono). Modelo 2 mostra as variáveis agrupadas..... 54
- Tabela 12. Regressão logística da EUA entre hipertensos dentados com DP e hipertensos edentados, de acordo com a taxa de excreção de albumina (normoalbuminúria, como referência, e os outros 2 grupos: micro e macroalbuminúria)..... 55

Lista de Abreviaturas e Símbolos

AVC	-	Acidente Vascular Cerebral
CA	-	Cintura Abdominal
CT	-	Colesterol Total
DAC	-	Doença Arterial Coronariana
DCV	-	Doenças Cardiovasculares
DLP	-	Dislipidemia
DM	-	Diabete Mellitus
DP	-	Doença Periodontal
EUA	-	Excreção Urinária de Albumina
HAS	-	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	-	Lipoproteína de alta densidade – colesterol
IAM	-	Infarto Agudo do Miocárdio
IG	-	Índice Gengival (sangramento)
IL – 1	-	Interleucina 1
IL – 6	-	Interleucina 6
IMC	-	Índice de Massa Corporal
IP	-	Índice de Placa
LDL	-	Lipoproteína de baixa densidade – colesterol
MA	-	Microalbuminúria

MMP	- Matriz de Metaloproteinase
NIC	- Nível de Inserção Clínica
NPB	- Nível de Profundidade de Bolsa
PAD	- Pressão Arterial Diastólica
PAS	- Pressão Arterial Sistólica
PCR	- Proteína C Reativa
PCRus	- Proteína C reativa ultra-sensível - Medidor Inflamatório
PGE2	- Prestaglandina E2
PP	- Pressão de Pulso
SM	- Síndrome Metabólica
TG	- Triglicérides
TNF – alfa	- Fator de Necrose Tumoral
VE	- Ventrículo Esquerdo

Introdução: A associação entre doença periodontal (DP) e aterosclerose é sugerida por estudos epidemiológicos. Disfunção endotelial é um elemento crítico na patogênese da aterosclerose e na gênese da hipertensão arterial.

Objetivo: O propósito deste estudo é verificar se existe associação entre DP e hipertensão arterial sistêmica. **Casuística e Método:** Em um estudo caso-

controle avaliamos 167 pacientes ($\cong 45\%$ do sexo masculino), com média de idade 59 ± 13 anos, sendo 133 portadores de HAS e 34 controles normotensos.

Todos foram admitidos no estudo, após preenchimento do termo de

consentimento informado. Todos foram avaliados para antecedentes de

eventos cardiocerebrovasculares e de diabetes mellitus (DM) e em relação aos

índices demográficos. Também foram avaliados para circunferência abdominal

(CA), índice de massa corpórea (IMC), glicemia, colesterol total, HDL-

colesterol, triglicérides (TG), PCR ultra-sensível e excreção urinária de

albumina (EUA). Os indivíduos participantes também foram analisados para a

presença de síndrome metabólica (SM). Os hipertensos foram submetidos à

avaliação da pressão arterial de 24 horas por meio de monitorização

ambulatorial. Foram também submetidos a exame periodontal por uma cirurgiã

dentista, utilizando os índices: nível de profundidade de bolsa, nível de inserção

clínica, índice gengival e índice de placa e divididos em dentados e edentados.

Resultados: Indivíduos do grupo controle (normotensos) comparados ao grupo

de hipertensos com DP apresentaram menor número de eventos

cerebrovasculares ($p=0,003$), cardiovasculares ($p=0,012$), IMC ($p=0,004$), CA

($p=0,027$), glicemia ($p=0,003$), PCRus ($p=0,001$), prevalência de DM ($P<0,001$) e prevalência de SM ($P<0,001$). Hipertensos com DP comparados aos hipertensos sem DP apresentaram maiores níveis de glicemia ($p=0,02$), CA ($p=0,03$), EUA ($p=0,027$). As médias da pressão arterial diastólica de 24 h, da vigília e do sono foram maiores no grupo de hipertensos com DP comparadas às médias das pressões dos edentados ($P<0,001$, $P<0,001$ e $P=0,001$, respectivamente). Realizamos análise de regressão logística para as variáveis que mostraram significância estatística. Hipertensos com DP mostraram risco 8 vezes maior de apresentar SM e 17 vezes maior de ter PCRus elevado comparados aos controles normotensos. Hipertensos com DP versus hipertensos sem DP apresentaram risco 4 X maior de ter CA >108 cm e risco 6 X maior de apresentar EUA >24 $\mu\text{g}/\text{min}$. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem uma associação entre DP e alguns componentes da síndrome metabólica. As evidências epidemiológicas indicam a existência de um potencial papel da DP como fator de risco para doença cardiovascular. Novos estudos de intervenção visando o controle das infecções periodontais são necessários para testar se a melhoria da saúde bucal pode levar a reduções nas alterações metabólicas e suas complicações.

Palavras-chave: 1. Doenças Periodontais; 2. Hipertensão Arterial; 3. Fator de Risco; 4. Síndrome Metabólica.

Introduction: The association between periodontal disease (PD) and atherosclerosis is suggested by epidemiological studies. Endothelial dysfunction is a critical element in the pathogenesis of atherosclerosis and of hypertension.

Objective: The purpose of this study is to investigate the association between PD and hypertension. **Methods:** In a case-control study evaluated 167 patients

($\cong 45\%$ male), mean age 59 ± 13 years, 133 patients with hypertension and 34 normotensive controls. All were enrolled in the study, after completion of informed consent. All were evaluated for history of cardio and cerebrovascular events and diabetes mellitus (DM) and in relation to demographics. They were also assessed for waist circumference (WC), body mass index (BMI), blood glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides (TG), high-sensitivity CRP and urinary albumin excretion (UAE). The participants were also analyzed evaluated for the presence of metabolic syndrome (MS). The hypertensive patients were examined for the blood pressure 24 hours by ambulatory monitoring. They were also subjected to periodontal examination by a dental surgeon, using the indices: level of pocket depth, level of addition is clinical, gingival index and plaque index and divided into dentate and edentulous.

Results: Subjects in the control group compared to the hypertensive group with PD had fewer strokes ($p = 0.003$), cardiovascular ($p = 0.012$), BMI ($p = 0.004$), WC ($p = 0.027$), glucose ($p = 0.003$), CRP ($p = 0.001$), prevalence of DM ($P < 0.001$) and prevalence of MS ($P < 0.001$). Hypertensive patients with PD compared to patients without PD had higher blood glucose levels ($p = 0.02$),

WC ($p = 0.03$), UAE ($p = 0.027$). The mean diastolic blood pressure 24h, of vigil and of sleep were higher in the hypertensive group with PD compared to the pressure of the edentulous ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). We performed logistic regression analysis for variables that showed statistical significance. Hypertensive patients with PD showed 8 times higher risk to present MS and 17 times of having high CRP compared with normotensive controls. Comparing the significant variables, hypertensive group with PD had 4 times greater risk of having WC > 108 cm and 6 times higher risk of presenting UAE > 24 ug / min than hypertensive group without PD. **Conclusion:** Our results suggest an association between PD and some components of metabolic syndrome. Epidemiological evidence indicates the existence of a potential role of PD as a risk factor for cardiovascular disease. Further studies of intervention for the control of periodontal infections are needed to test whether the improvement of oral health can lead to reductions in metabolic disorders and their complications.

Key-words: 1. Periodontal Disease; 2. Hypertension; 3. Risk Factors;
4. Metabolic Syndrome.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) representam a principal causa de mortalidade em países desenvolvidos e também nos subdesenvolvidos. Nos Estados Unidos, em 2006, elas responderam por 34,2% de todas as mortes ou uma em cada 2,9 mortes.⁽¹⁾ Em 2009, o custo direto e indireto estimado para as DCVs é de mais de 475 bilhões de dólares.⁽¹⁾ Em nosso país, 29% das causas de mortalidade geral foram decorrentes das DCVs em 2006, sendo também responsáveis por mais de um milhão de internações em 2008, correspondendo a 10% do total das internações hospitalares pelo sistema DATASUS, a um custo aproximado de 1,6 bilhões de reais.^(2, 3)

1.1. Aterosclerose e a Doença Arterial Coronariana

A doença aterosclerótica se inicia na adolescência e progride de acordo com os fatores de risco associados, tais como, susceptibilidade genética, sexo, idade, tabagismo, nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), hipertensão arterial, obesidade e diabetes.⁽⁴⁾ Se manifesta estruturalmente em órgãos vitais na forma de doença arterial coronariana (DAC, representada por angina instável e infarto do miocárdio), acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência arterial periférica.⁽⁵⁾

O endotélio, que participa ativamente desse processo, é uma camada celular que reveste internamente a luz dos vasos e regula várias funções fisiológicas, entre elas a trombogênese por meio de fatores endógenos

antitrombóticos e pró-trombóticos. Em condições normais esses fatores permanecem em equilíbrio, sendo mantida uma superfície endotelial não trombogênica. Todavia, estímulos biológicos, físicos ou químicos podem deslocar o equilíbrio, favorecendo a coagulação e trombose vascular ou predispondo à hemostasia ineficaz e, conseqüente, hemorragia. Da mesma forma, fatores vasoativos derivados do endotélio também regulam o tônus vascular em estado de equilíbrio, predispondo à vasoconstrição ou à vasodilatação conforme o estímulo recebido.^(6, 7)

O endotélio vascular também é capaz de regular reações imunológicas e inflamatórias ao produzir mediadores da resposta inflamatória, tais como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que atuam por meio de ação autócrina, endócrina e parácrina. A IL-1 induz a síntese das moléculas de adesão dos neutrófilos e monócitos ao endotélio, induz a síntese do fator de ativação plaquetária e aumenta as propriedades pró-coagulantes das células endoteliais.⁽⁸⁾ A IL-6 é uma citocina responsável pela produção de proteína C reativa (PCR), marcador de processo inflamatório encontrado em lesões coronarianas ateroscleróticas.⁽⁹⁾ Um aumento em seus níveis plasmáticos pode estar relacionado à lesão tecidual.⁽¹⁰⁾

O processo subjacente responsável pela aterosclerose é a perda de elasticidade arterial que conduz a modificações estruturais das camadas média e íntima com depósito de lipídios na íntima dos vasos.^(6,7) Entre esses, o LDL-colesterol é englobado pelos macrófagos, que se transformam em células espumosas. O LDL-colesterol oxidado inibe a liberação ou a formação do fator de relaxamento derivado do endotélio, propiciando maior adesão de plaquetas

com posterior formação de trombo, situação agravada pela lesão endotelial *per se*, que deixa de contrabalancear o efeito vasoconstrictor.⁽⁸⁾ A doença aterosclerótica apresenta um processo inflamatório como fator contribuinte para vasoespasmos e posterior trombose arterial, fato demonstrado pela participação de IL-6 e PCR na patogenia das lesões miocárdicas isquêmicas.⁽⁹⁻¹⁴⁾ Portanto, é considerada uma doença inflamatória, para a qual uma série de eventos moleculares e celulares encontra espaço e ambiente. Como já descrito, as células endoteliais, plaquetas, monócitos, macrófagos e células musculares lisas produzem diferentes substâncias capazes de determinar proliferação, migração e adesão celular.

1.2. Doença Periodontal

Os marcadores do processo inflamatório não estão presentes somente nas placas ateroscleróticas coronarianas. A doença periodontal (DP) ou periodontite, que representa uma das doenças humanas mais freqüentemente não diagnosticadas, também cursa com um processo inflamatório que pode ser difuso.

Cerca de 100 milhões de indivíduos em todo o mundo são portadores de periodontite moderada a grave.⁽¹⁵⁾ Aproximadamente 15% dos adultos de 21 a 50 anos e 30% acima dos 50 anos têm DP grave.^(16,17) A prevalência e gravidade da doença aumentam com a idade; por volta dos 45 anos, 97 a 100% dos indivíduos apresentam alguma forma de DP.⁽¹⁸⁾

A placa bacteriana (ou biofilme) é considerada a principal causa de doenças que acometem a boca, podendo se manifestar como cárie, periodontite, infecções peri-implante e estomatites. Quando a inflamação se restringe apenas ao tecido mole, denomina-se gengivite. As bactérias que colonizam inicialmente a superfície do dente são predominantemente microorganismos gram-positivos (colonização primária), tais como *Actinomyces viscosos*, *Streptococcus sanguinis*, *Veilonella parvula* e *Capnocytophaga ochracea*.^(19,20) A infecção com *Streptococcus sanguinis*, comumente encontrado em placa dentária, pode aumentar a agregação plaquetária, influenciando no desenvolvimento de eventos tromboembólicos. Ele tem sido foco de investigação nos casos de DP,⁽²¹⁾ sendo um dos agentes etiológicos da endocardite bacteriana.^(22,23)



Figura 1. Gengiva sadia.



Figura 2. Gingivite.



Figura 3. Periodontite.

A definição de periodontite implica no acometimento do tecido ósseo e dos ligamentos periodontais. A evolução de gengivite para periodontite parece ocorrer por causa da composição da flora bacteriana.^(15,24) Os sinais comuns presentes tanto na gengivite quanto na periodontite são a presença de sangramento, edema e aumento do fluido cervical, que resultam da atividade inflamatória, intermediada por bactérias ou endotoxinas, e da resposta imunológica/humoral do hospedeiro com a presença de leucócitos polimorfonucleares (PMNs), linfócitos, imunoglobulinas e sistema

complemento. O edema do tecido gengival e o sangramento presentes na periodontite podem levar à reabsorção óssea e seu estágio final é a perda do elemento dentário pela eliminação total do tecido de sustentação.⁽²⁵⁾ A formação e o aumento da placa bacteriana responsáveis pela periodontite podem ser prevenidos facilmente com uma boa higiene oral.⁽²⁶⁾ As figuras 1,2 e 3 mostram aspectos de gengiva sadia, com gengivite e com periodontite, respectivamente.

A periodontite pertence a uma família de doenças relacionadas que diferem quanto à etiologia, história natural e resposta terapêutica, porém partilham do mesmo mecanismo de destruição do tecido conjuntivo e da perda óssea. A periodontite se inicia pela colonização bacteriana secundária (bactérias Gram-negativas e anaeróbicas) sobre a superfície dentária e a subsequente formação de reação inflamatória.⁽²⁷⁾ Na colonização secundária, diferentes espécies de microrganismos (*Prevotella intermédia*, *Prevotella loescheii*, espécies de *Capnocytophaga*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*) se aderem às bactérias já existentes na placa bacteriana, alterando a concentração hidrogeniônica e a tensão do oxigênio, o que torna o meio ideal para proliferação. Os fatores de virulência da placa bacteriana dependem da presença de microrganismos específicos que produzem substâncias inflamatórias mediadoras da destruição tecidual no hospedeiro.⁽²⁸⁾ Na reação inflamatória, macrófagos, monócitos e células endoteliais produzem IL-6.⁽¹¹⁾ Outras citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina 1 beta (IL-1 Beta), interferon gama (IF- δ) e TNF- α induzem o aumento da produção de prostaglandinas E2 (PGE2) e da matriz de

metaloproteinases (MP), que induzem à destruição extracelular da gengiva, do ligamento periodontal e estimulam a reabsorção do osso alveolar. Esses eventos também podem ser influenciados por fatores de risco ambientais ou genéticos, como estresse,⁽²⁹⁾ diabetes⁽³⁰⁾ e tabagismo.⁽³¹⁾

A flora bacteriana da placa dental associada à periodontite é complexa nos adultos, envolvendo mais de 500 espécies microbianas diferentes,^(32,33) porém, são três as principais bactérias responsáveis pela etiologia da DP: *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteriodes forsythus* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.⁽³⁴⁻³⁶⁾ que possuem a característica em comum de resistirem ao “clareance” do hospedeiro via eixo anticorpo-complemento/neutrófilo, escapando da função fagocitária, o que poderia determinar a sua virulência e explicar a evolução da doença.⁽³⁷⁾

A placa bacteriana ou biofilme, ao destruir o epitélio da bolsa periodontal, rompe a barreira que a isola do tecido conjuntivo e, conseqüentemente, da circulação sanguínea, o que pode colocar elementos nocivos na corrente sanguínea.⁽³⁸⁾ Uma possível forma de inflamação sistêmica na infecção oral é a entrada de exotoxinas ou endotoxinas no fluxo sangüíneo, como lipopolissacarídeos e proteases. As explicações alternativas incluem invasão direta da parede do vaso por microorganismos orais ativando, em parte, uma resposta inflamatória que conduz à disfunção endotelial. Por exemplo, hábitos de higiene oral, mastigação ou procedimentos odontológicos, ao gerarem bacteremia transitória assintomática, podem levar microorganismos a terem contato direto com a circulação e, conseqüentemente, o endotélio coronariano.⁽³⁹⁾ DP conduz a aumento local de mediadores inflamatórios (IL-1,

IL6 e TNF- α), que entram na circulação promovendo um grau de inflamação crônica, que poderia contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose. Portanto, DP cursa com ativação de células inflamatórias em efeito cascata, o que pode resultar em seqüelas locais e efeitos sistêmicos importantes. Assim, quanto mais disseminada a infecção pelos tecidos de sustentação dentária, maior a área de exposição ao sistema vascular.⁽⁴⁰⁾

Em suma, DP representa um processo inflamatório no qual ocorre associação de bactérias, endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias que podem contribuir para a aterogênese e eventos tromboembólicos. A invasão sistêmica por bactérias ou endotoxinas pode induzir infiltração de células inflamatórias nas grandes artérias, proliferação do músculo liso vascular e outras seqüelas, as quais se constituem em aspectos proeminentes na história natural da aterogênese. Com os avanços científicos dos últimos tempos, a fisiologia da DP é revista sob a ótica da bioquímica. Atualmente, presume-se que as alterações inflamatórias sejam causadas não somente por bactérias, posto serem essenciais para o desencadeamento do processo, porém insuficientes para justificar evolução clínica, mas também a resposta do hospedeiro é determinante para a progressão. O quadro clínico observado a partir da instalação da doença é resultado de uma complexa interação entre microorganismos, sua virulência e a resposta do hospedeiro.

Muitas doenças sistêmicas eram atribuídas às bactérias presentes na cavidade oral e, comumente, sugeria-se a extração de dentes como forma de prevenção e tratamento dessas doenças. Posteriormente, apenas a endocardite infecciosa continuou sendo associada às bactérias da cavidade

oral e pacientes com problemas orovalvares ainda recebem antibioticoterapia antes de intervenções odontológicas invasivas. Recentemente, a importância das infecções bucais nas doenças sistêmicas voltou a ser intensivamente discutida. Trabalhos epidemiológicos indicam que as bactérias da boca podem ser importantes não apenas na endocardite, mas em várias outras doenças como parto prematuro,⁽⁴¹⁾ diabetes mellitus (DM),⁽⁴²⁾ aterosclerose,^(42,43) infarto do miocárdio^(13,44) e doença renal.⁽⁴⁵⁾

As evidências experimentais e clínicas mostram que as DCVs se associam à disfunção endotelial.^(46,47) A DP também se associa à significativa disfunção endotelial e posterior processo aterosclerótico, que cursa com aumento do risco futuro de DCVs.^(14,42,44) Por todo o processo exposto anteriormente, parece haver a formação de ateromas secundários à infecção, os quais podem se romper e desprender placas, resultando em episódio isquêmico cardíaco e cerebral.

O primeiro trabalho relacionando DP e DCVs foi publicado em 1963. Mackenzie e Millard pesquisaram a relação entre diabetes mellitus e perda óssea alveolar e acompanharam as alterações dos vasos sanguíneos que ocorreriam com o paciente diabético. Foram estudados 74 indivíduos sem diabetes e sem aterosclerose no grupo controle, 60 indivíduos diabéticos em um grupo, 64 com suspeita de diabetes em outro e 54 pacientes com aterosclerose sem diabetes em um quarto grupo. Concluíram que havia uma relação positiva entre perda óssea alveolar, diabetes e aterosclerose. O grupo que apresentou maior perda óssea foi o dos indivíduos ateroscleróticos não

diabéticos (62%), embora não estatisticamente significativa devido à pequena amostragem.⁽⁴²⁾

A partir desse estudo, pesquisas procuraram mecanismos que justificassem a associação entre DCVs e DP. Em 1990, Berk caracterizou a presença de inflamação na lesão aterosclerótica ativa em pacientes com angina instável por meio da elevação da proteína C reativa, sugerindo que o processo inflamatório poderia contribuir para vasoespasmo e trombose.⁽¹²⁾

Um estudo prospectivo em mais de 9.700 americanos adultos, submetidos a exame da cavidade oral nos anos 70 e acompanhados por mais de 15 anos para observação de mortalidade hospitalar por doença arterial coronariana (DAC), mostrou que indivíduos com periodontite estabelecida apresentaram risco relativo de 25% de DAC quando comparados àqueles com doença periodontal mínima, principalmente homens abaixo dos 50 anos de idade.⁽⁴⁸⁾

Beck *et al.*⁽⁴⁾ argumentaram que DP representava um fator de risco não reconhecido previamente para aterosclerose e eventos tromboembólicos. Eles propuseram que a DP uma vez estabelecida forneceria uma carga de endotoxinas (lipopolissacarídeos) e citocinas inflamatórias (tromboxane A₂, IL-1B, PGE₂ e TNF α) que iniciariam e exacerbariam o processo aterosclerótico. Para essa finalidade, estudaram a associação entre DP grave e risco de DAC e AVC em 1147 homens, que foram submetidos à avaliação da cavidade oral no período de 1968 a 1971 e acompanhados por 18 anos. Os autores encontraram associação entre gravidade da DP e ocorrência de DCVs.

Biasucci *et al.*⁽¹¹⁾ mostraram que a inflamação exerce papel importante na angina instável com elevação dos níveis de IL-6 e de PCR, fato confirmado por Maseri *et al.*⁽⁹⁾ Essas citocinas com propriedades pró-inflamatória e pró-coagulante podem ativar o endotélio a produzir substâncias vasoconstritoras intensas, promovendo adesão leucocitária e plaquetária, predispondo à trombogênese. Isso poderia explicar a presença de trombo coronário na ausência de placa ateromatosa, de fissura e de ruptura da placa.⁽¹¹⁾

Ridker *et al.*⁽¹⁴⁾ mostraram maior nível de PCR em 122 mulheres aparentemente saudáveis que sofreram o primeiro evento cardiovascular, quando comparadas às mulheres do grupo controle. O autor mostrou que modelos de avaliação que utilizam o valor de PCR fornecem melhor método de predição de risco do que os modelos que excluem PCR como forma de avaliação.

Offenbacher *et al.*⁽⁴³⁾ propuseram o termo síndrome periodontite-aterosclerose (SPA) para descrever a associação encontrada nos pacientes que desenvolviam eventos cardiovasculares agudos. Procuraram justificar o mecanismo pelo qual a inflamação e a infecção periodontal poderiam influenciar o desenvolvimento de DCVs. Este modelo hipotético envolve a periodontite na patogênese da aterogênese e de doenças tromboembólicas. Níveis moderadamente elevados de PCR (1,5 a 3 vezes acima do normal) devem ser considerados como parte da síndrome periodontite-aterosclerose. Essa síndrome pode se revelar uma ferramenta fundamental para identificar e discriminar os pacientes com periodontite com problemas sistêmicos daqueles com periodontite sem envolvimento sistêmico. Os autores também argumentam

que o estresse oxidativo, que ocorre como uma conseqüência da infecção oral, tem a capacidade de gerar lipídeos biologicamente ativos que podem modificar a expressão da doença vascular.⁽⁴³⁾

Deliargyris *et al.*⁽¹³⁾ mostraram a presença de DP e nível elevado de PCR em 40 mulheres com infarto do miocárdio. Os autores encontraram que a associação de DP e nível de PCR em pacientes com infarto pareceu ser independente da participação de outros fatores de risco.

Em 2001, Katz *et al.*⁽⁵⁾ mostraram que elevado nível de colesterol pode ser um elo entre inflamação periodontal e aterosclerose em indivíduos com diagnóstico cineangiográfico de DAC (infarto ou angina).

Buhlin *et al.*⁽⁴⁹⁾ avaliaram hábitos de saúde oral e a presença de DCVs em 2.839 indivíduos na faixa etária dos 20 aos 84 anos. O autor encontrou associação significativa entre o auto-relato de sangramento gengival (odds ratio=1,60; p=0,0017), presença de prótese (odds ratio=1,57; p=0,0076) e DCV conhecida. Essa associação foi mais acentuada nos indivíduos com AVC, mas não naqueles com infarto do miocárdio.

Matilla *et al.*⁽⁵⁰⁾ avaliaram 85 indivíduos submetidos à cineangiocoronariografia e 53 controles comparados por sexo, idade, status e localidade. Encontraram significantes associações entre infecções dentárias, idade, triglicérides e importantes placas ateromatosas em pacientes do sexo masculino. Por sua vez, Sim e colaboradores mostraram a existência de relação independente entre DP e AVC não-fatal em estudo caso-controle realizado em 265 indivíduos com AVC.⁽⁵¹⁾

Dietrich *et al.*⁽⁵²⁾ avaliaram a associação entre periodontite, edentulismo e incidência de DCVs (angina, IAM, ou DCV fatal) em 1203 homens acompanhados prospectivamente por até 35 anos. O autor encontrou significativa associação entre periodontite e incidência de DCVs em homens abaixo dos 60 anos, independente de educação, estado civil, renda, ocupação profissional, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, ingestão de álcool, DM, pressão arterial sistólica e diastólica, glicemia e perfil lipídico.

1.3. Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a mais prevalente de todas as DCVs, acometendo mais de 36 milhões de brasileiros adultos, sendo o principal fator de risco para comprometimento cardíaco e cerebrovascular e representa a 3ª causa de incapacidade física.^(2,3) Estima-se que a hipertensão esteja envolvida de forma direta ou indireta, em 50% das mortes por DCVs.^(53,54) Portanto, segundo esses dados, mais de 64% dos óbitos ocorridos em 2006 e registrados pelo DATASUS apresentaram a HAS como responsável direta ou indireta, gerada por complicações isquêmicas cerebrais e coronarianas.⁽²⁾

O estudo do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), realizado nos Estados Unidos e Canadá, revelou 28,7% de prevalência de HAS na população adulta.⁽⁵⁵⁾ No Brasil, os vários estudos realizados demonstraram grande variabilidade de 20 a 40%.⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾

Apesar da alta prevalência de HAS e de sua importância, poucos estudos avaliaram a sua relação com a DP.^(60,61) Castelli *et al.*⁽⁶⁰⁾ encontraram

proliferação da íntima e camada elástica com redução do lúmen dos vasos que alimentam a membrana periodontal em hipertensos. Em outro estudo,⁽⁶¹⁾ posições do dente e da sua movimentação na cavidade oral foram afetadas pela força da PA transmitida pelos vasos periodontais.

Angeli *et al.*⁽⁶²⁾ avaliaram a relação entre DP, PA e massa VE em uma coorte de indivíduos hipertensos nunca tratados. Encontraram que a PAS e massa de VE aumentaram proporcionalmente à gravidade da DP. Regressão múltipla mostrou que a massa VE foi um preditor independente para periodontite moderada a grave. Outros autores justificam que em hipertensos a sobrecarga de pressão responsável pelo desenvolvimento da hipertrofia vascular e ventricular pode acelerar alterações em microcirculação levando à rarefação arteriolar e capilar e, subsequente, isquemia em território cardíaco e no próprio periodonto, favorecendo periodontite.^(63,64)

Por sua vez, Inoue *et al.*⁽⁶⁵⁾ avaliaram a correlação entre PA, DP e doença cardiovascular. Os níveis de PAS e PAD foram mais elevados em indivíduos com periodontite quando comparados àqueles sem periodontite, mesmo após ajuste para principais fatores confusionais conhecidos. Sexo masculino, idade, hipertensão e índice de massa corpórea também se associaram a maior PA na análise multivariada.

O mecanismo subjacente ligando maior PA a periodontite é especulativo. A proximidade anatômica do periodonto com a corrente sanguínea pode facilitar bacteremia e disseminação sistêmica de produtos bacterianos, componentes e imunocomplexos⁽⁶⁶⁾ que induzem ao comprometimento vascular e, posteriormente, à aterosclerose.^(44,67-69) Por sua vez, o processo

aterosclerótico causa aumento da resistência ao fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, aumento da PA, que pode explicar a relação periodontite-PA. Por outro lado, a disfunção endotelial, que também participa na gênese da HAS, reflete um fenótipo vascular predisponente para o desenvolvimento do processo aterogênico e representa uma alteração inicial marcante do risco de um futuro evento cardiovascular. A disfunção endotelial é caracterizada por uma redução da biodisponibilidade dos vasodilatadores, em particular, o óxido nítrico (NO), enquanto os fatores constrictores estão aumentados. Este desequilíbrio leva a um comprometimento da vasodilatação dependente do endotélio, o que representa a característica funcional da disfunção endotelial. Encontra-se também redução no potencial anticoagulação do endotélio e um aumento da produção de mediadores endoteliais pró-coagulantes (inibição do fator ativador do plasminogênio tecidual), resultando em um ambiente vascular trombogênico.⁽⁴⁶⁾ Portanto, como existe uma correlação bem conhecida entre o processo inflamatório gerado pela periodontite e disfunção endotelial com formação de placas ateromatosas, é possível que também possa haver interação entre DP e HAS. Assim, alterações metabólicas comumente encontradas em indivíduos hipertensos podem coexistir na DP e o processo inflamatório subjacente pode influenciar o controle da pressão arterial e, conseqüentemente, o desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo.

1.4. Objetivos:

- 1- Avaliar no grupo de hipertensos, com e sem periodontite, a presença do marcador inflamatório PCR.

- 2- Associar periodontite em hipertensos à presença de eventos cardiocerebrovasculares anteriores (AVC, IAM, Insuficiência Vascular Periférica, revascularização do miocárdio).
- 3- Avaliar fatores de risco cardiovascular associados à hipertensão arterial e à periodontite.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

Inicialmente, todos os indivíduos avaliados foram divididos em dois grupos: portadores de hipertensão arterial (casos) e os indivíduos normotensos (grupo controle). Os pacientes hipertensos foram selecionados do ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital de Base da Fundação Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FUNFARME). Os indivíduos do grupo controle foram selecionados de forma aleatória também no ambulatório geral (setor odontológico, acupuntura) e no Centro de Especialidade Odontológica da Prefeitura Municipal de Mirassol e na Escola Estadual Iria Barbieri Vita de Mirassol. Todos foram admitidos após orientação sobre o estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Apêndice 1).

Todos os participantes foram avaliados quanto à idade, sexo, cor da pele e também foram submetidos a um questionário sobre doenças crônicas (antecedentes de hipertensão arterial, diabetes, AVC, IAM, cirurgia de revascularização do miocárdio), hábitos de vida (tabagismo, alcoolismo, uso de medicações anti-hipertensivas, hipoglicemiantes e outros) e história de inflamações recentes ou crônicas. Foram descartados pacientes cujas condições físicas impediam o exame bucal, tais como coagulopatias e indivíduos que apresentassem história ou risco aumentado de endocardite infecciosa, como valvulopatias. Também foram excluídos pacientes com creatinina $\geq 1,5$ mg/dL e aqueles em tratamento para outras infecções, tais

como pneumonia, infecção do trato urinário, celulite, etc, além da não concordância em participar do estudo.

2.1. Classificação da Hipertensão Arterial

Os indivíduos hipertensos preencheram os critérios da V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, com Pressão Arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg ou $\leq 140 \times 90$ mmHg em uso de anti-hipertensivos, conforme a tabela 1.⁽⁷⁰⁾ Hipertensão arterial foi considerada controlada quando os níveis da pressão arterial estivessem abaixo de 130 x 80 mmHg pela monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA), segundo critério de normalidade da IV Diretriz para uso da MAPA.⁽⁷¹⁾ Indivíduos hipertensos tiveram os valores da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) registrados por meio da MAPA de 24 horas, sendo considerados para análise os valores médios obtidos no período de 24 horas (_m), vigília (_v) e sono (_s). Foram considerados valores normais $\leq 130/80$ durante 24 horas, $\leq 135/85$ durante a vigília e $\leq 120/70$ mm Hg durante o sono. Utilizou-se aparelho Spacelabs 90207 com *software* para programação do equipamento e emissão de relatórios. A instalação do equipamento ocorreu durante o período diurno, permanecendo o paciente com o aparelho por um período de 24 horas. O processo de monitorização foi realizado em dias representativos das atividades diárias dos pacientes. O aparelho foi programado para registrar medidas da PA de 15 em 15 minutos durante a vigília, e de 20 em 20 minutos durante o sono. Todos os participantes foram instruídos como parte do protocolo do exame a realizarem

anotações das atividades diárias, horários das refeições, do despertar e do dormir, além do horário das medicações e presença de sintomas. Portanto, as definições dos períodos de vigília e do sono foram baseadas nos horários registrados pelos pacientes em seu diário. Participantes normotensos (grupo controle) foram submetidos à entrevista clínica e medida da PA (média de 03 medidas da PA) para se afastar hipertensão arterial; todavia, não foram submetidos à MAPA.

Tabela 1. Classificação da Pressão Arterial segundo as V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.⁽⁷⁰⁾

Categoria	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	<80
Normal	< 130	< 85
Normal Alta	130-139	85-89
Hipertensão		
Estágio I	140-159	90-99
Estágio II	160-179	100-109
Estágio III	≥ 180	≥ 110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥ 140	< 90

Para análise das comorbidades, como já citado, foram investigados dados referentes à presença de DM, história de AVC e de IAM, dislipidemia (DLP), fármacos em uso, índice de massa corpórea [IMC=kg/altura (m²)], cintura abdominal e outros fatores de risco ou informações necessárias obtidas dos participantes.

Foram considerados diabéticos aqueles que já apresentavam o diagnóstico, seja pela presença de, no mínimo, duas dosagens de glicemia de

jejum ≥ 126 mg/dl ou por glicemia 2 horas após dextrosol alterada,^(72,73) ou mesmo pelo uso de hipoglicemiantes orais ou insulina. Pacientes que apresentaram a glicemia na faixa de intolerância à glicose, isto é, glicemia 2 horas após uso de dextrosol entre 140 e 199 mg/dL, foram estudados no grupo de não diabéticos, mesmo estando em uso de metformina, recomendada para esses casos.⁽⁷⁴⁾ A análise dos episódios de AVC foi feita pela história clínica, presença de seqüela e de eventos previamente notificados no prontuário médico ou pelo participante. O diagnóstico de IAM se baseou na história clínica e foi confirmado por análise de prontuário médico mostrando alterações enzimáticas prévias (troponina e CKMB), alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia coronariana e tratamento próprio para essa situação.

A dislipidemia foi identificada pelas dosagens de colesterol total (CT), fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e de triglicérides (TG) após jejum de 12 horas.⁽⁷⁵⁾ Foram adotados os seguintes valores de referência: CT < 200mg/dL, HDL-c > 40mg/dL para homens e > 50 mg/dL para mulheres, fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) < 130mg/dL e TG < 150mg/dL. A fração LDL-c foi calculada utilizando-se a fórmula $LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$ (para TG < 400mg/dL).⁽⁷⁶⁾ Foram considerados dislipidêmicos indivíduos com alterações desses parâmetros e/ou aqueles em uso de inibidores da HMG-CoA redutase ou outros fármacos hipolipemiantes. Outros parâmetros bioquímicos também foram analisados. Glicemia foi identificada pela dosagem colorimétrica no aparelho Dimension RXL, utilizando-se o reagente Dade Behring, assim como CT, HDL-c, TG e creatinina.

A dosagem de proteína C reativa ultra-sensível foi realizada nos participantes do estudo por meio do método de turbidimetria com o reagente Dade Behringer.⁽⁷⁷⁾

Foi usada a taxa de excreção urinária de albumina (EUA) para quantificação de perda de albumina pela urina. A urina foi colhida por um período de 24 horas para essa avaliação, utilizando-se valores abaixo de 20 µg/min como valor normal, microalbuminúria (MA) como EUA >20 a <200µg/min e macroalbuminúria EUA > 200µg/min (Mogensen, 1987).⁽⁷⁸⁾

Também foi avaliado o índice de massa corporal (IMC), obtido pela relação $\text{Peso (Kg)/Altura}^2$ (m). Altura foi determinada em centímetros utilizando uma fita métrica com o indivíduo sem sapatos. IMC entre 25 e 29,9 e acima de 30 Kg/m² definiu o paciente como portador de sobrepeso e de obesidade, respectivamente.^(79,80) A medida da circunferência da cintura abdominal foi realizada com uma fita métrica utilizando a metade da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior. Homens com cintura ≥ 102 cm e mulheres com cintura ≥ 88 cm foram considerados alterados.⁽⁸¹⁾

Com os parâmetros anteriormente avaliados, procurou-se determinar a presença de síndrome metabólica (SM) nos indivíduos estudados, utilizando-se os critérios diagnósticos preconizados pela classificação do The National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII)⁽⁸¹⁾ e mostrados na tabela 2.

Tabela 2. Critérios diagnósticos de síndrome metabólica segundo The National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII).⁽⁸¹⁾

Variáveis	Valores
Cintura Abdominal	Homens \geq 102 cm Mulheres \geq 88 cm
Pressão Arterial	PAS \geq 130 ou PAD \geq 85 mmHg ou em tratamento
Glicemia	\geq 100 mg/dl ou em tratamento
Triglicérides	\geq 150 mg/dl ou uso de hipolipemiantes
HDL-c	Homens $<$ 40 mg/dl Mulheres $<$ 50 mg/dl ou tratamento para HDL-c reduzido

PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; HDL-c= lipoproteína de alta densidade.

Posteriormente, os indivíduos foram divididos em portadores e não portadores de processo inflamatório periodontal, de acordo com o exame da cavidade oral.

2.2. Exame Clínico Intra-Oral

Os pacientes foram examinados por uma única odontóloga em consultório localizado no Ambulatório da FUNFARME. Todos os pacientes foram submetidos a anamnese específica (Apêndice 1) e exame clínico intra-oral. Os registros do exame odontológico foram anotados em fichas especiais juntamente com a sua identificação e questionário dirigido para dados de relevância. Foi utilizada uma matriz adaptada sobre a planilha periodontal cujas

partes recortadas impediam a visualização dos diferentes parâmetros registrados durante o exame bucal, dispositivo este, que garantiu a não interferência da subjetividade na coleta de parâmetros interdependentes. Foi coletado índice gengival em dois momentos, quando da medida do nível de profundidade da bolsa e, posteriormente, com o correr da sonda.

A sonda utilizada para a coleta de dados foi a sonda Periodontal da marca Hu-Friedy # PC 15/11BBR onde somente a ponta milimetrada foi inserida na bolsa periodontal ou junto à extensão radicular. O seu posicionamento foi orientado no sentido paralelo ao longo eixo da superfície dentária, com força suave e firme ao redor de todos os dentes presentes entre a superfície dentária e a margem gengival livre ou parede interna da bolsa periodontal. Optamos desde o início pelo uso da sonda manual Hu-Friedy, modelo PC 15/11.5BBR, sem mecanismo de controle de pressão. No nosso entender, essa foi a melhor opção, uma vez que foi possível estabelecer a medição dos parâmetros dentais de forma segura e apropriada. Há vários trabalhos disponíveis na literatura que apontam a existência de reprodutibilidade das medidas com todas as sondas disponíveis, mostrando que não houve diferenças significantes entre elas.⁽⁸²⁻⁸⁴⁾

É importante salientar que vários fatores podem interferir na avaliação: grau de inflamação do periodonto, força de pressão aplicada, presença de cálculos, posição e ponta da sonda. Foram analisadas 6 faces por dente de todos os dentes presentes:

1. méso-vestibular
2. médio-vestibular
3. disto-vestibular

4. méso-lingual
5. médio-lingual
6. disto-lingual

Também foram avaliados os pacientes edentados.

2.3. Índices Periodontais

Os índices periodontais ou parâmetros clínicos utilizados foram:

1. Nível de Profundidade de Bolsa (ou Profundidade Clínica de Sondagem) (NPB): distância da margem ao fundo da bolsa gengival, sendo determinada com o uso de sonda milimetrada.⁽⁸⁵⁾
2. Nível de Inserção Clínica (NIC): obtido com a distância entre a junção amelocementária e a posição em que se inserindo a sonda, sua ponta encontra resistência.⁽⁸⁵⁾
3. Índice Gengival (IG): foi utilizado o Índice de Sangramento de Ainmo & Bay, fazendo uso de uma sonda para evidenciar presença ou ausência de sangramento em todas as faces dos dentes em até 10 segundos após a sondagem delicada da abertura do sulco gengival.⁽⁸⁶⁾
4. Índice de Placa (IP): foi obtido pelo Índice de Placa Visível (IPV) de Ainamo & Bay para constatar a presença ou não de placa visível após evidenciação com corante específico em ambas as arcadas, considerando todos os dentes, ou pelo uso do índice elaborado por Løe, no qual, a constatação da placa bacteriana faz-se pelo

deslizamento de sonda exploradora pela margem gengival, suavemente, também por todas as faces dos dentes presentes.⁽⁸⁶⁾

Os parâmetros NIC e NPB foram avaliados em ambas as arcadas utilizando-se de sonda periodontal milimetrada manual convencional, considerando-se todos os dentes em suas faces: méso-vestibular, vestibular, disto-vestibular, méso-lingual, lingual e disto-lingual. A sondagem foi feita deslizando-se por estas regiões com a sonda paralela ao eixo longo do dente nas faces livres. As medidas registradas foram aquelas nas quais a referência estivesse mais próxima, ou seja, sempre valor inteiro, em milímetros.

2.4. Classificação da Doença Periodontal

Procuramos associar todos os parâmetros conjuntamente na tentativa de diminuir a margem de erro e selecionar pacientes com verdadeiro comprometimento ou não da doença periodontal. Na captação dos dados, nos esmeramos para não sermos influenciados pela bolsa profunda e interpretação erroneamente positiva para presença de sangramento, quando na verdade esta característica não estava presente.

O Índice de Necessidade de Tratamento Periodontal na Comunidade (CPITN), muito usado para avaliar grupos populacionais com a finalidade de determinar necessidade de tratamento e facilitar as estratégias profiláticas e terapêuticas, não foi desenvolvido para descrever a prevalência e a gravidade da DP. Esse índice falha ao detectar grandes proporções de indivíduos com bolsas periodontais, não apresenta correlação consistente com níveis de perda

de inserção e tende a superestimar a prevalência e a gravidade em indivíduos mais jovens enquanto subestima tais parâmetros em populações mais velhas.

Classificamos como portador de doença periodontal ativa se o indivíduo, com pelo menos 6 dentes para avaliação apresentasse 50% ou mais de sítios sangrantes e/ou 30% ou mais de sítios com perda de inserção acima de 5mm, independente do índice de sangramento e/ou 30% ou mais de sítios com profundidade de bolsa acima de 3mm, independente do índice de sangramento. Edentados foram definidos como tendo perda natural de todos os dentes ou menos de seis dentes na cavidade oral.⁽⁸⁷⁾

Os trabalhos que descrevem e analisam os sistemas de classificação da DP constataram que os indivíduos examinados apresentavam grandes quantidades de placa e cálculo, porém grandes perdas como NIC > 5mm e NPB > 3mm acometiam apenas 10% das superfícies dentárias dos indivíduos.⁽¹⁹⁾ Além disso, sabendo-se que a doença periodontal avançada não ocorre em distribuição uniforme na população e que não apresenta fiel correlação com apenas um parâmetro, decidimos associar todos os 4 parâmetros conjuntamente para o diagnóstico de DP.⁽¹⁷⁾

Por outro lado, existem controvérsias sobre se o exame das condições periodontais deve incluir a sondagem ao redor de todo o dente e em todos os dentes presentes na cavidade oral. A maioria dos trabalhos utiliza registros parciais, porém, estudos revelam que essa “economia” de tempo resulta em discrepância. Em nosso trabalho, optamos por registrar seis faces de todos os dentes presentes, a fim de obter registro mais fiel possível dos grupos de pacientes envolvidos em condições reais.⁽⁸⁸⁾

Decidimos também incluir pacientes edentados a fim de evitarmos a amostra viciada, uma vez que a perda do dente pode ter sido consequência final da DP destrutiva. Trabalhos atuais indicam que a principal razão para a grande maioria das extrações em grupo com idade de 40-45 anos é a cárie dentária.⁽¹⁹⁾ Entretanto, em grupos etários mais avançados, a doença periodontal passa a ser responsável pela perda do dente. Em termos globais, acredita-se que a DP seja responsável por 30-35% de todas as extrações dentárias.⁽¹⁹⁾

2.5. Análise Estatística

Os dados foram analisados com auxílio do programa estatístico GraphPad InStat. Inicialmente, realizou-se análise descritiva. Para as variáveis contínuas com distribuição gaussiana foram utilizados cálculos de média e desvio-padrão aplicando-se testes paramétricos (t-Student) e para variáveis nominais, discretas ou então contínuas, mas sem distribuição gaussiana, aplicaram-se testes não-paramétricos. Erro alfa de 5% foi considerado significativo, com valores de P menores ou iguais a 0,05.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

Dos 167 indivíduos avaliados, 133 eram portadores de HAS e 34 eram controles normotensos. Dos 133 indivíduos hipertensos estudados, 97 eram dentados (73%) e 36 (27%) eram edentados. Todos os indivíduos do grupo controle foram escolhidos de forma aleatória, desde que não tivessem HAS, DM e apresentassem acima de 6 dentes presentes na boca. Esses indivíduos também não apresentaram periodontite. A média de idade nos casos foi de 59 ± 13 anos e nos controles 47 ± 13 anos. Houve dificuldade para pareamento por idade compatível com a dos casos, por isso a diferença entre os dois grupos.

Dos 131 casos dentados (97 hipertensos e 34 controles), 35 apresentaram critério diagnóstico de DP (todos hipertensos) e 96 não apresentaram (62 hipertensos e 34 controles). Apesar de uma boa porcentagem desses possuírem áreas de destruição ou sangramento quase borderline, não foram considerados como portadores de DP, de acordo com os critérios pré-estabelecidos.

3.1. Normotensos x Hipertensos

Os indivíduos hipertensos foram divididos em 3 grupos: edentados, dentados com periodontite e dentados sem periodontite e comparados aos controles normotensos. Os resultados encontrados nesses grupos são apresentados na **tabela 3**, que mostra dados demográficos, bioquímicos,

prevalência de diabetes, síndrome metabólica e história anterior de eventos cardiocerebrovasculares. Pode-se observar que a idade foi significativamente mais elevada no grupo de indivíduos hipertensos edentados e no de dentados com e sem periodontite, quando comparada à idade dos indivíduos do grupo controle. Notou-se menor proporção do sexo masculino no grupo controle comparado ao de hipertensos sem periodontite.

Tabagismo não apresentou diferença significativa entre os grupos. Etilismo apresentou diferença significativa na comparação de controles com indivíduos hipertensos com e sem DP, mas não significativa quando comparado aos edentados.

A prevalência de DM foi maior nos 3 grupos de hipertensos quando comparada à prevalência dos indivíduos do grupo controle.

Sobre os eventos cardiocerebrovasculares, o grupo controle não apresentou história anterior. Notou-se menor número de eventos nos edentados hipertensos quando comparados aos dentados com DP. A prevalência de SM foi estatisticamente diferente entre os grupos controle e de hipertensos.

IMC não se mostrou diferente na comparação entre controles e indivíduos hipertensos sem DP, mas significativamente diferente na comparação entre controles e indivíduos hipertensos com DP ($p=0,004$) e se mostrou borderline na comparação com edentados ($p=0,054$). A CA também foi significativamente diferente na comparação entre controles e indivíduos hipertensos com DP ($p=0,027$).

A análise de parâmetros bioquímicos (CT, HDL-c, LDL-c, TG e riscos I e II) não mostrou diferença estatística entre os grupos. A glicemia foi diferente entre o grupo controle e os outros três, assim como PCRus.

As figuras de 4 a 13 evidenciam as principais características analisadas que apresentaram alterações estatisticamente significantes entre os grupos controle normotenso, hipertenso edentado e hipertenso com e sem periodontite.

Tabela 3. Dados demográficos, bioquímicos, prevalência de diabetes, síndrome metabólica e de eventos cardiocerebrovasculares em indivíduos do grupo controle (sem hipertensão e sem periodontite), do grupo de hipertensos sem e com periodontite e do grupo de edentados.

Variável	Controles normotensos sem periodontite (n=34) ^a	Hipertensos sem periodontite (n=62) ^b	Hipertensos com periodontite (n=35) ^c	Hipertensos Edentados (n=36) ^d	Valor p (a x b)	Valor p (a x c)	Valor p (a x d)
Idade	47,0±9,5	56,4±12,7	55,0±11,7	67,6±9,5	<0,001	0,03	<0,001
Sexo (M/F)	9/25	37 / 25	15 / 20	9 / 27	0,002	NS	NS
Tabagismo – n° (%)	2 (5,9)	7 (11,3)	0 (0,0)	7 (19,4)	NS	NS	NS
Etilismo – n° (%)	11 (32,4)	2 (5,7)	9 (14,5)	5 (13,9)	0,04	0,005	NS
Prevalência de DM – n° (%)	0 (0)	13 (21,0)	12 (34,3)	10 (27,8)	0,04	<0,001	0,001
Eventos cerebrovasculares – n° (%)	0 (0)	14 (22,5)	8 (22,9)	6 (16,7)	0,003	0,003	0,013
Eventos cardiovasculares – n° (%)	0 (0)	17 (27,4)	6 (17,1)	7 (19,4)	0,001	0,012	0,007
Eventos totais Cd e Cr – n° (%)	0 (0)	25 (40,3)	13 (37,1)	12 (33,3)	<0,001	<0,001	<0,001
N° de critérios de SM	1,3±0,9	2,2±0,9	2,7±1,1	2,8±1,0	<0,001	<0,001	<0,001
Prevalência de SM – n° (%) [*]	4 (11,8)	21 (33,9)	18 (52,9)	21 (58,3)	0,018	<0,001	<0,001
IMC	27,1±4,3	28,9±5,5	31,2±6,8	29,2±5,0	NS	0,004	0,054
Cintura abdominal	98,4±10,2	98,6±12,1	106,4±16,9	103,6±12,9	NS	0,027	NS
Colest total	195,1±46,1	187,3±42,4	198,0±46,9	184,7±38,5	NS	NS	NS
HDL-c	56,3±12,3	57,0±13,9	58,7±13,8	57,1±17,7	NS	NS	NS
LDL-c	109,2±43,4	107,1±33,8	111,4±35,0	98,3±27,9	NS	NS	NS
Triglicérides	131,2±83,2	116,0±63,2	140,3±70,2	146,2±79,2	NS	NS	NS
Risco I	3,5±0,7	3,4±0,9	3,5±0,8	3,4±1,1	NS	NS	NS
Risco II	2,0±0,6	2,0±0,8	2,0±0,7	1,9±0,7	NS	NS	NS
Glicemia	90,2±12,9	99,4±24,1	129,1±72,4	111,3±55,6	0,017	0,003	0,033
PCRus	0,34±0,36	0,76±1,15	1,18±1,24	0,78±0,63	0,011	0,001	0,001
Creatinina	1,0±0,2	1,2±0,4	1,1±0,4	1,2±0,9	0,001	NS	NS

M = masculino; F = feminino; DM = Diabetes Mellitus; SM = Síndrome Metabólica; PCRus = Proteína C reativa ultra-sensível; NS = não significante; ^{*}Dados não disponíveis de todos os indivíduos. Cd e Cr = Cardio e Cerebrovasculares.

OBS: A comparação estatística entre os grupos de hipertensos edentados e de dentados com e sem periodontite será realizada em outra tabela.

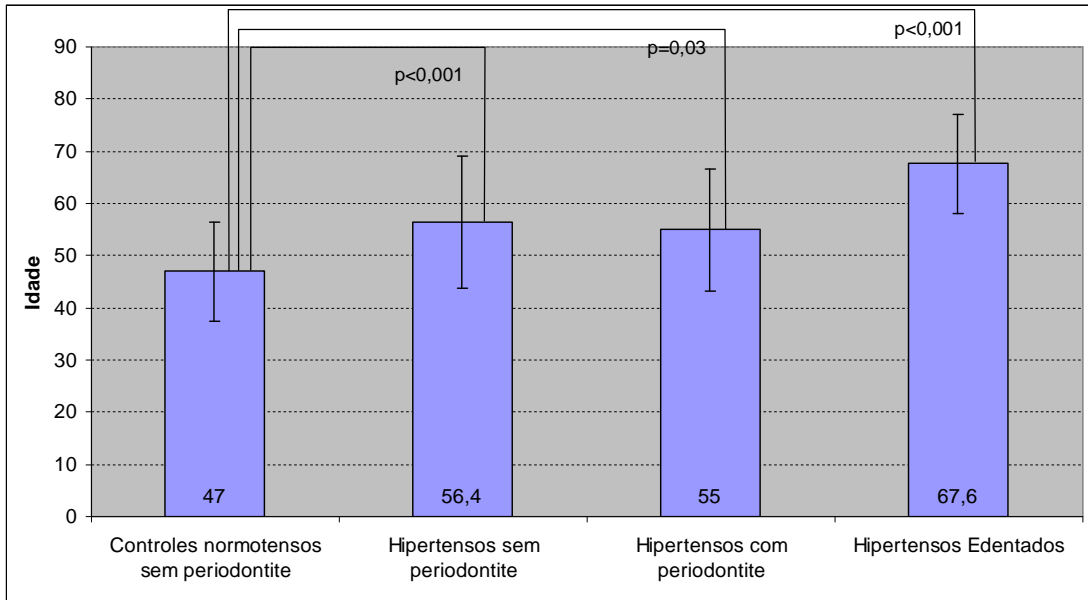


FIGURA 4 - Comparação da média de idade entre os grupos de hipertensos e o grupo normotenso. A figura mostra que o grupo controle (normotensos) apresenta média de idade significativamente menor do que os outros 3 grupos do estudo (hipertensos).

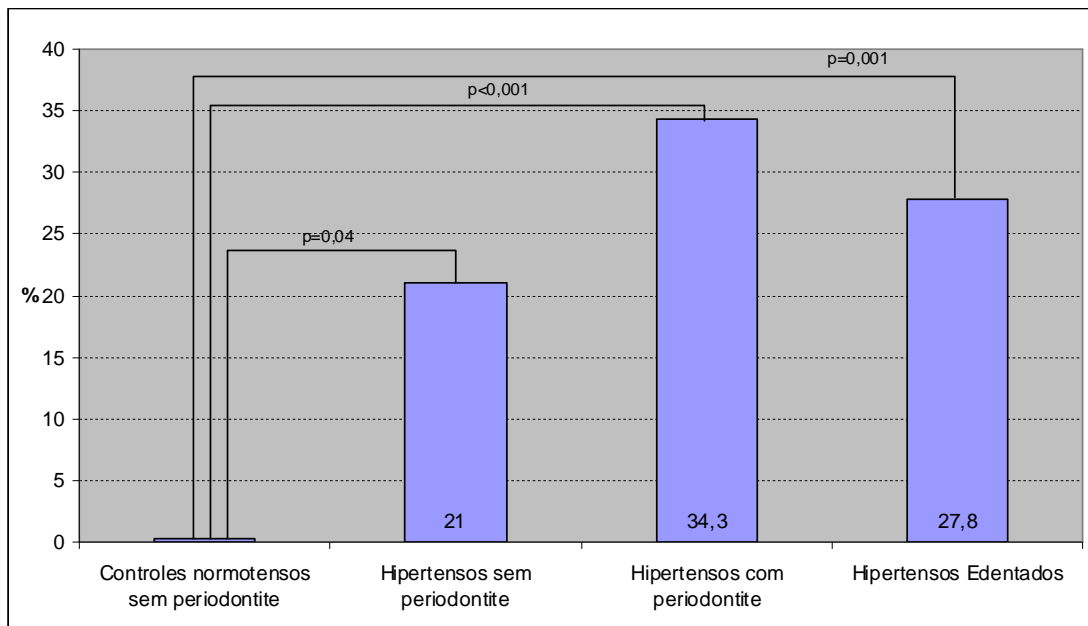


FIGURA 5 - Comparação da média de prevalência de DM entre os grupos de hipertensos e o grupo normotenso. A figura mostra que o grupo controle (normotensos) apresenta média de prevalência de DM significativamente menor do que os outros 3 grupos do estudo (hipertensos).

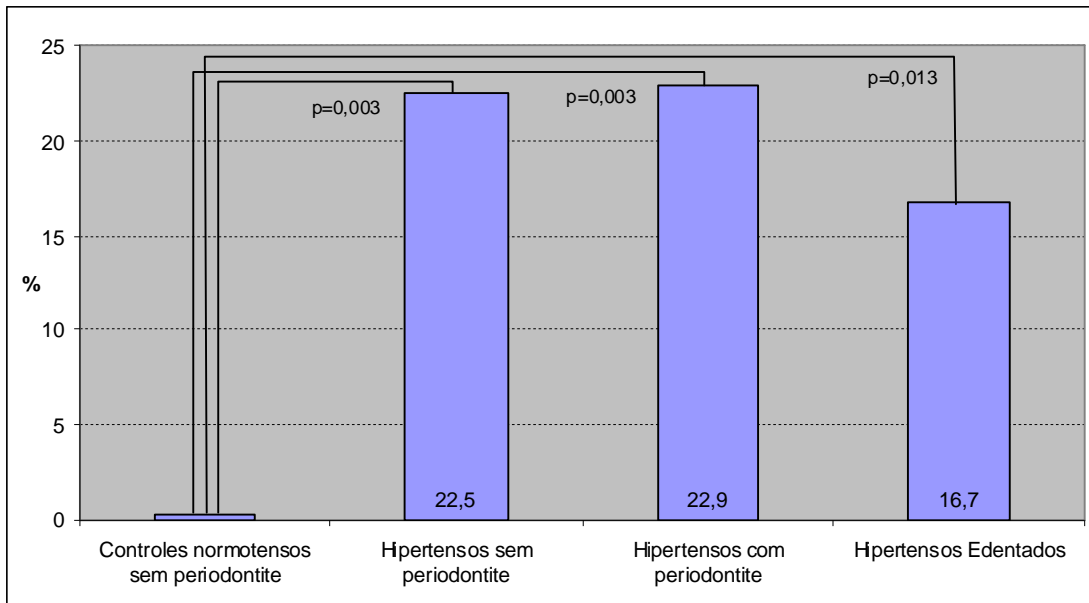


FIGURA 6 - Comparação da média de eventos cerebrovasculares entre os grupos de hipertensos e o grupo normotenso. A figura mostra que o grupo controle (normotensos) apresenta média de eventos cerebrovasculares significativamente menor do que os outros 3 grupos do estudo (hipertensos).



FIGURA 7 - comparação da média de eventos cardiovasculares entre os grupos de hipertensos e o grupo normotenso. A figura mostra que o grupo controle (normotensos) apresenta média de eventos cardiovasculares significativamente menor do que os outros 3 grupos do estudo (hipertensos).

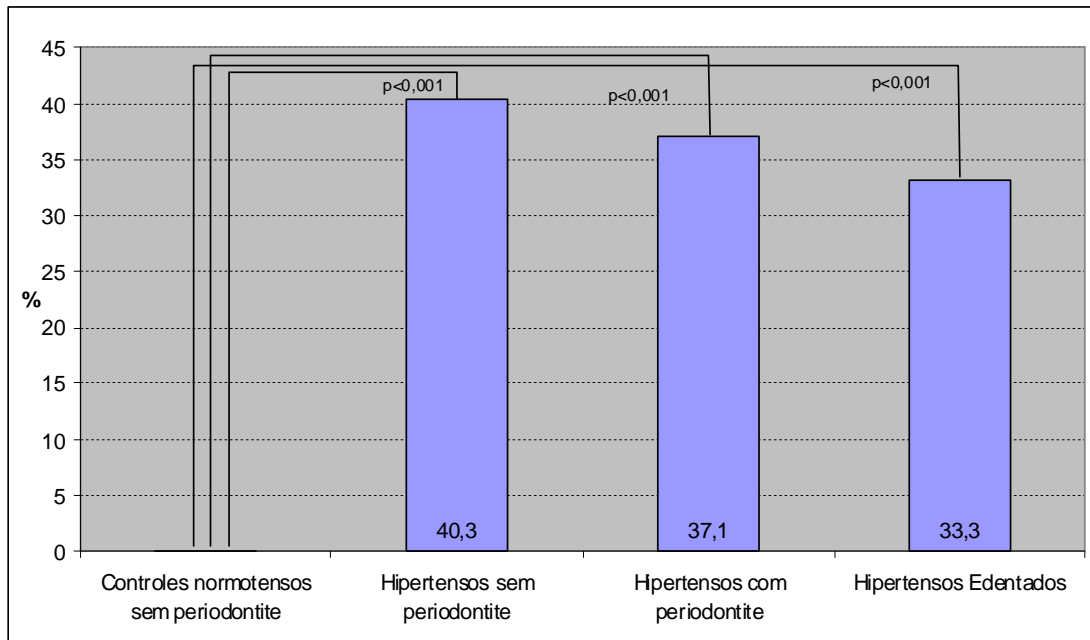


FIGURA 8 - Comparação da média de eventos totais (cardiocerebrovasculares) entre os grupos de hipertensos e o grupo normotenso. A figura mostra que o grupo controle (normotensos) apresenta média de eventos totais significativamente menor do que os outros 3 grupos do estudo (hipertensos).

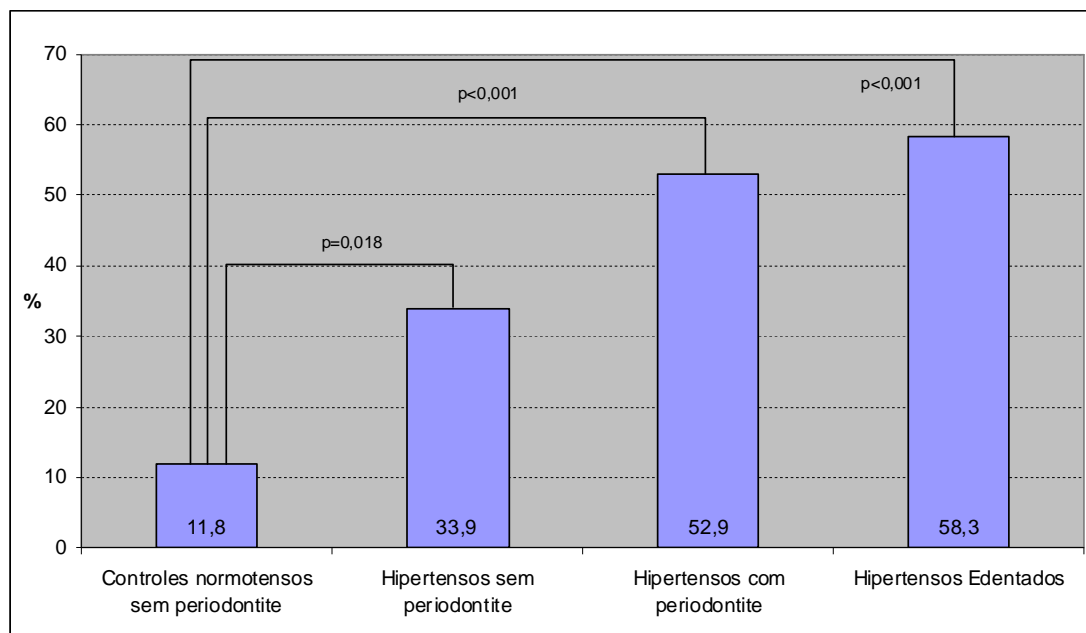


FIGURA 9 - comparação da média de prevalência de SM entre os grupos de hipertensos e o grupo normotenso. A figura mostra que o grupo controle (normotensos) apresenta média de prevalência de SM significativamente menor do que os outros 3 grupos do estudo (hipertensos).

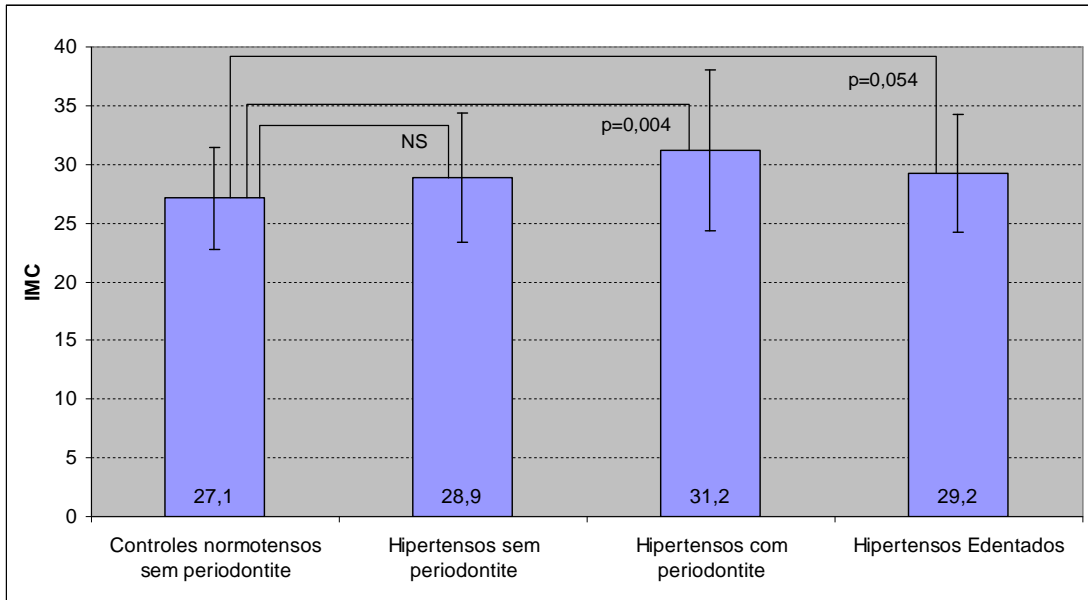


FIGURA 10 - Comparação da média de IMC entre os grupos de hipertensos e o grupo normotenso. A figura mostra que o grupo controle (normotensos) apresenta IMC significativamente menor do que os grupos de hipertenso com periodontite e grupo hipertenso edentado.

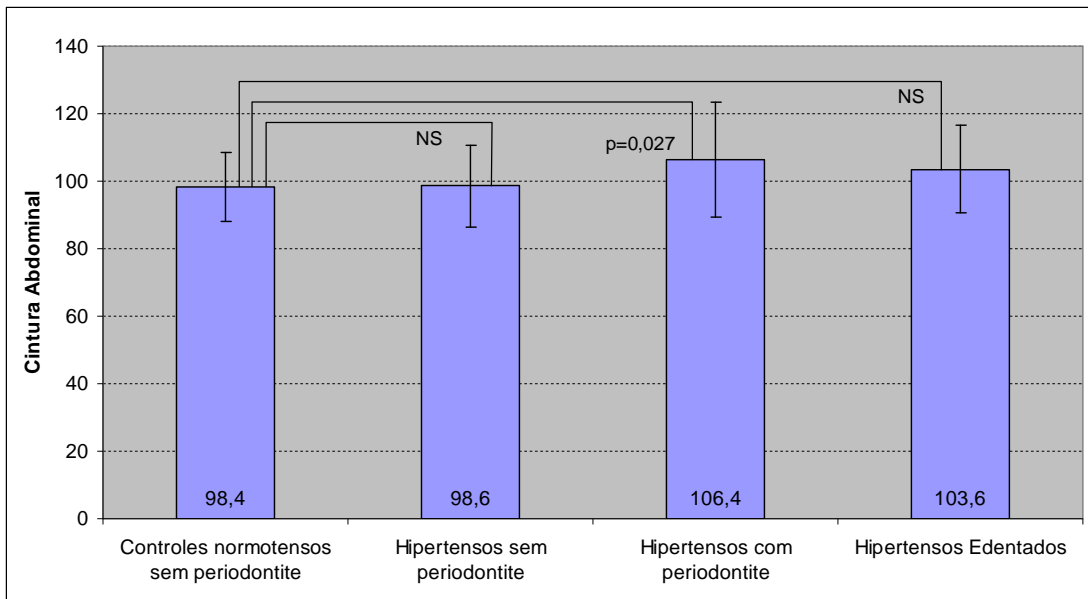


FIGURA 11 - Comparação da média de CA entre os grupos de hipertensos e o grupo normotenso. A figura mostra que o grupo controle (normotensos) apresenta média de CA significativamente menor do que o grupo de hipertenso com periodontite.

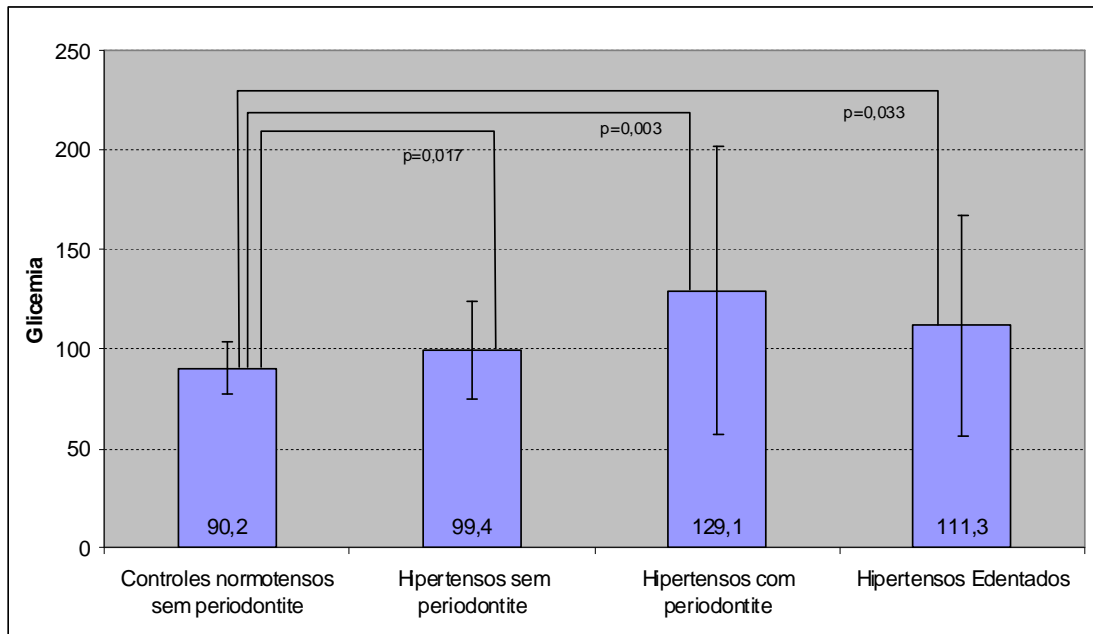


FIGURA 12 - Comparação da média de glicemia entre os grupos de hipertensos e o grupo normotenso. A figura mostra que o grupo controle (normotensos) apresenta média de glicemia significativamente menor do que os outros 3 grupos do estudo (hipertensos).

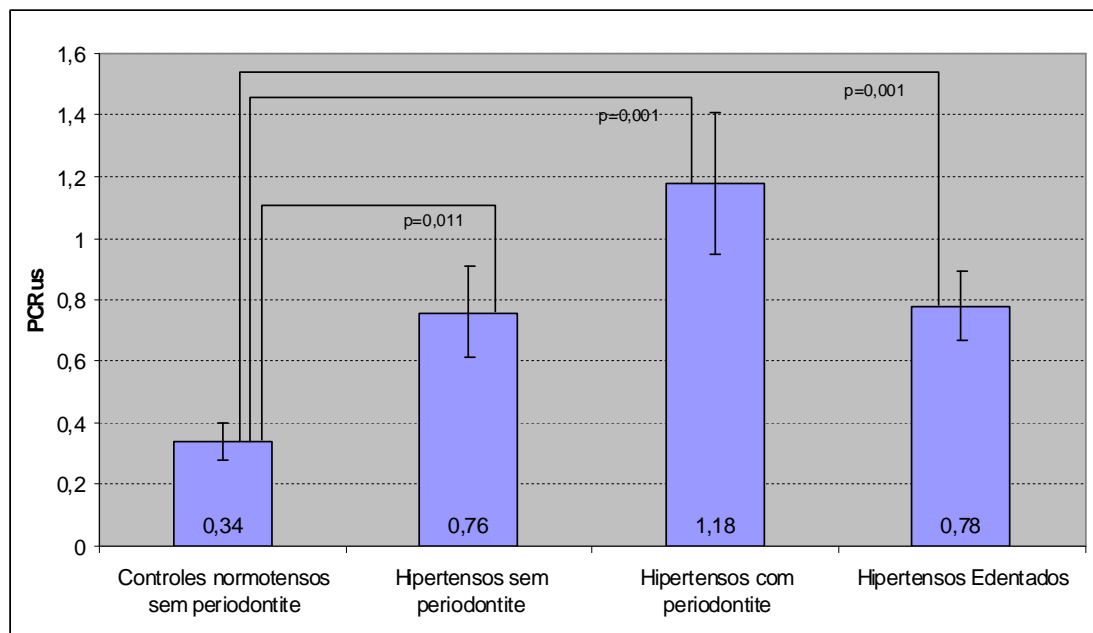


FIGURA 13 - Comparação da média de PCRUS entre os grupos de hipertensos e o grupo normotenso. a figura mostra que o grupo controle (normotensos) apresenta média de PCRUS significativamente menor do que os outros 3 grupos do estudo (hipertensos).

3.2. Hipertensos Edentados x Hipertensos Dentados com Periodontite x Hipertensos sem Periodontite

Na **tabela 4**, foi excluído o grupo controle que não tinha MAPA e taxa de excreção urinária de albumina, comparando-se a seguir todos os hipertensos divididos em 3 grupos: edentados e dentados com e sem periodontite. A idade foi observada como sendo diferentemente significativa na comparação entre indivíduos edentados e hipertensos com e sem DP ($p < 0,001$), porém sem diferença entre hipertensos com e sem com DP. Para sexo, observamos diferença significativa comparando-se indivíduos edentados com hipertensos sem DP ($p = 0,001$).

Não houve casos de tabagismo entre os hipertensos com DP, notando-se diferença estatisticamente significativa entre eles, os hipertensos sem DP e os edentados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos avaliados em relação ao etilismo, história de DM e eventos cardiocerebrovasculares (**tabela 4**). Em relação ao etilismo, apesar de não haver diferença entre os 3 grupos, a taxa de hábito foi maior no grupo de hipertensos com DP, assim como a taxa de prevalência de diabetes.

A prevalência de SM não mostrou diferença significativa entre edentados e indivíduos hipertensos com DP. Porém, a prevalência foi maior entre os edentados do que entre os hipertensos sem DP, com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,018$). Apesar dos hipertensos com DP apresentarem maior prevalência de SM do que os hipertensos sem DP (52,9% x 33,9%), não houve diferença estatisticamente significativa entre eles.

O índice de massa corpórea não apresentou diferença entre os grupos. Cintura abdominal foi significativamente maior no grupo de hipertensos com DP quando comparada à CA do grupo de hipertensos sem DP ($p=0,03$).

As médias da PAS de 24 h, da vigília e do sono, apesar de serem maiores no grupo de hipertensos com periodontite, não se mostraram significativamente diferentes entre os 3 grupos. As médias da PAD de 24 h, da vigília e do sono foram maiores no grupo de hipertensos com DP em comparação aos hipertensos sem DP, embora não significativamente diferentes. No entanto, as médias da PAD de 24 h, da vigília e do sono foram significativamente maiores no grupo de hipertensos com periodontite quando comparadas às médias das pressões dos edentados (**tabela 4**), situação idêntica encontrada nos hipertensos sem periodontite que também apresentaram maiores médias da PAD de 24 h, da vigília e do sono do que os edentados.

O Colesterol total, o HDL-c, LDL-c, Triglicérides, Índice de Risco I e II, IMC, PCRus e Creatinina não se mostraram diferentes entre os grupos.

A taxa de EUA ($\mu\text{g}/\text{min}$) também foi maior no grupo de hipertensos com DP comparado ao grupo sem DP ($p=0,041$) (**tabela 4**).

As figuras 14 a 20 mostram variáveis observadas no estudo que apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de hipertensos edentados e hipertensos com e sem periodontite.

Tabela 4. Dados demográficos, bioquímicos, de pressão arterial, prevalência de diabetes, síndrome metabólica e de eventos cardiocerebrovasculares em indivíduos do grupo de hipertensos edentados e dentados com e sem periodontite.

Variável	Edentados (HAS) (n=36) ^a	Com periodontite (HAS) (n=35) ^b	Sem periodontite (HAS) (n=62) ^c	ANOVA	Valor P (axb)	Valor P (axc)	Valor P (bxc)
Idade	67,6±9,5	55,0±11,7	56,4±12,7	<0,001	<0,001	<0,001	NS
Sexo (M/F)	9 / 27	15 / 20	37 / 25	0,004	NS	0,001	NS
Tabagismo – n° (%)	7 (19,4)	0 (0,0)	7 (11,3)	0,027	0,006	NS	0,039
Etilismo – n° (%)	5 (13,9)	9 (14,5)	2 (5,7)	NS	NS	NS	NS
Prevalência de DM – n° (%)	10 (27,8)	12 (34,3)	13 (21,0)	NS	NS	NS	NS
Eventos cerebrovasculares – n° (%)	6 (16,7)	8 (22,9)	14 (22,5)	NS	NS	NS	NS
Eventos cardiovasculares – n° (%)	7 (19,4)	6 (17,1)	17 (27,4)	NS	NS	NS	NS
Eventos totais – n° (%)	12 (33,3)	13 (37,1)	25 (40,3)	NS	NS	NS	NS
N° de critérios de SM	2,8±1,0	2,7±1,1	2,2±0,9	0,007	NS	0,005	0,025
Prevalência de SM – n° (%)*	21 (58,3)	18 (52,9)	21 (33,9)	0,038	NS	0,018	NS
IMC	29,2±5,0	31,2±6,8	28,9±5,5	NS	NS	NS	NS
Cintura abd	103,6±12,9	106,4±16,9	98,6±12,1	0,024	NS	NS	0,03
Média PAS 24h	135,7±16,0	142,8±22,4	135,9±15,2	NS	NS	NS	NS
Média PAD 24h	77,2±8,1	88,7±14,9	83,0±11,2	<0,001	<0,001	0,004	NS
Média PAS vigília	137,6±15,8	144,8±22,2	138,0±16,8	NS	NS	NS	NS
Média PAD vigília	79,2±8,5	90,7±14,8	85,1±11,8	<0,001	<0,001	0,005	NS
Média PAS sono	128,8±19,4	134,5±21,7	130,9±15,6	NS	NS	NS	NS
Média PAD sono	71,2±9,1	81,3±14,1	76,8±11,5	0,002	0,001	0,012	NS
Colest total	184,7±38,5	198,0±46,9	187,3±42,4	NS	NS	NS	NS
HDL-c	57,1±17,7	58,7±13,8	57,0±13,9	NS	NS	NS	NS
LDL-c	98,3±27,9	111,4±35,0	107,1±33,8	NS	NS	NS	NS
Triglicerídeos	146,2±79,2	140,3±70,2	116,0±63,2	NS	NS	NS	NS
Risco I	3,4±1,1	3,5±0,8	3,4±0,9	NS	NS	NS	NS
Risco II	1,9±0,7	2,0±0,7	2,0±0,8	NS	NS	NS	NS
Glicemia	111,3±55,6	129,1±72,4	99,4±24,1	0,021	NS	NS	0,02
PCRus	0,78±0,63	1,18±1,24	0,76±1,15	NS	NS	NS	NS
Creatinina	1,2±0,9	1,1±0,4	1,2±0,4	NS	NS	NS	NS
EUA (ug/min)	65,3±196,7	78,8±88,6	39,7±64,4	NS	NS	NS	0,041
EUA (ug/min) Med	19,0	31,0	21,0	0,004	0,003	NS	0,005

HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; PCRus= Proteína C reativa ultra-sensível; DM= Diabetes Mellitus; SM= Síndrome Metabólica; PAS= Pressão Arterial Sistólica; PAD= Pressão Arterial Diastólica; EUA= Excreção Urinária de Albumina; NS= não significante.

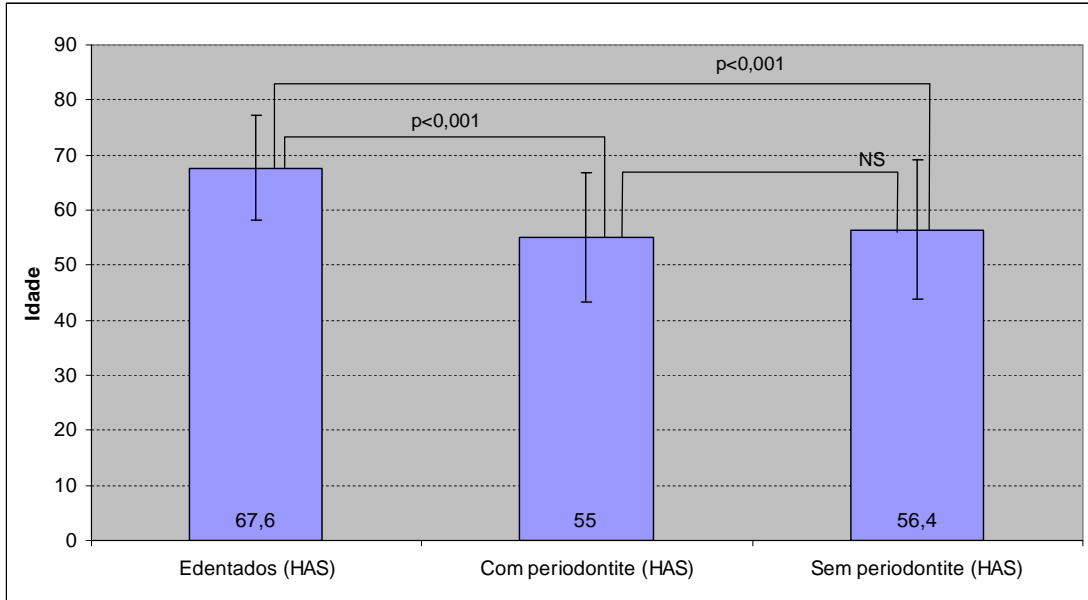


FIGURA 14 - Comparação da média de idade entre os grupos de hipertensos edentados com os grupos hipertensos com e sem periodontite, e também dos grupos de hipertensos com e sem periodontite entre si. A figura mostra que o grupo de hipertensos edentados apresenta média de idade significativamente maior do que os outros 2 grupos do estudo (hipertensos).

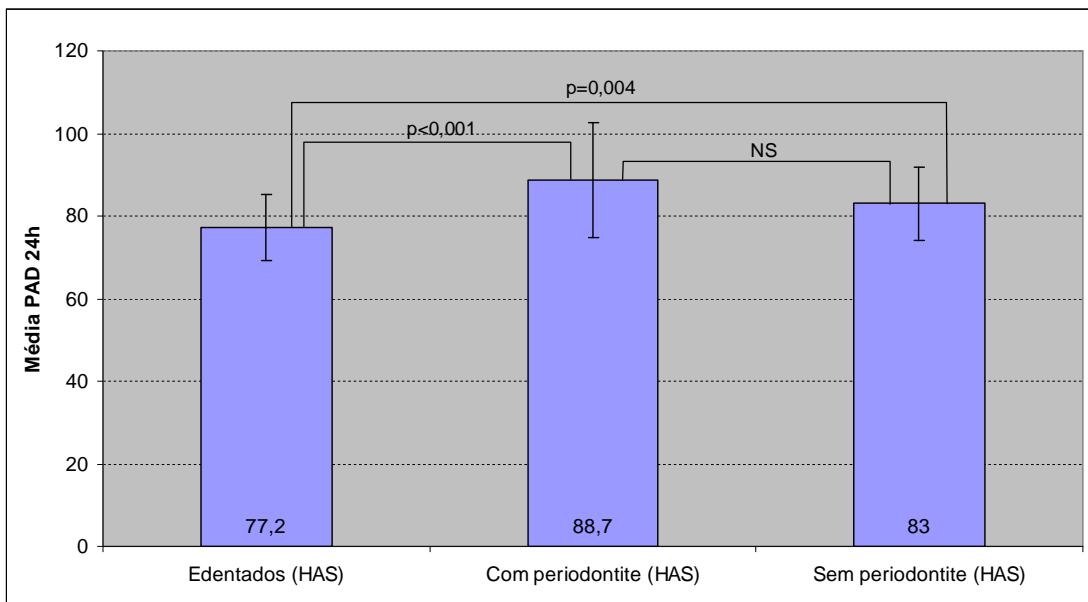


FIGURA 15 - Comparação da média de PAD 24hs entre os grupos de hipertensos edentados e os grupos hipertensos com e sem periodontite, e também dos grupos de hipertensos com e sem periodontite entre si. A figura mostra que o grupo de hipertensos edentados apresenta média de pad 24hs significativamente menor do que os outros 2 grupos do estudo (hipertensos).

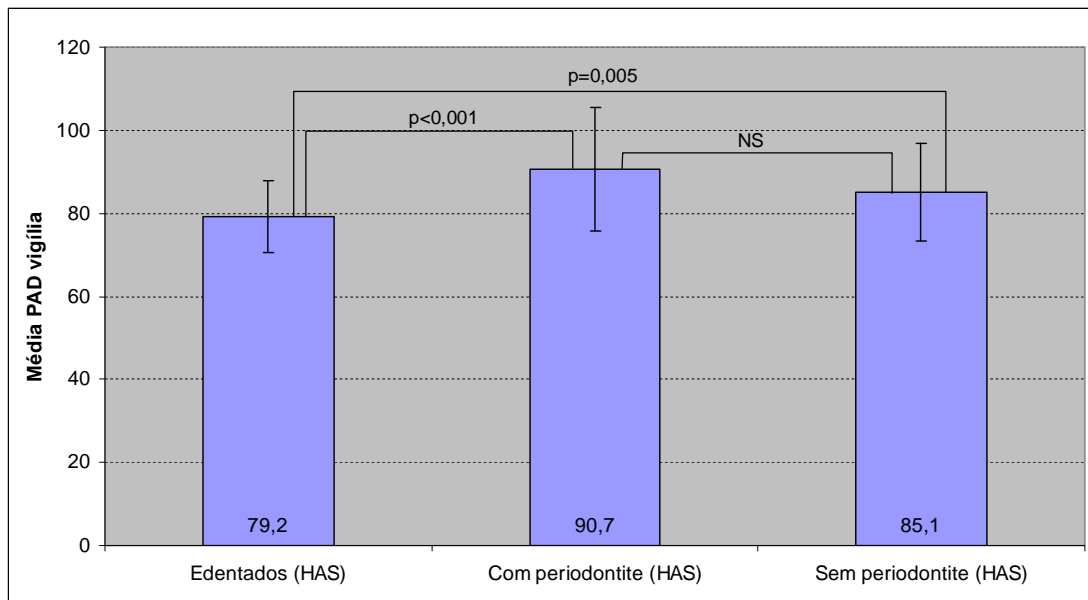


FIGURA 16 - Comparação da média de PAD vigília entre os grupos de hipertensos edentados e os grupos de hipertensos com e sem periodontite, e também dos grupos de hipertensos com e sem periodontite entre si. A figura mostra que o grupo de hipertensos edentados apresenta média de PAD vigília significativamente menor do que os outros 2 grupos do estudo (hipertensos).

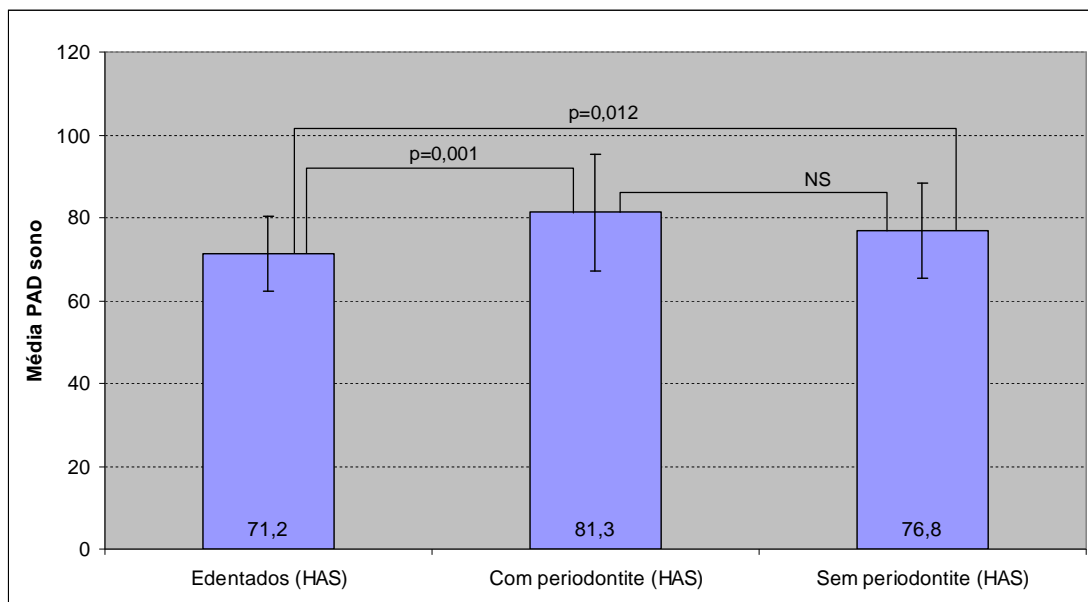


FIGURA 17 - Comparação da média de PAD sono entre os grupos de hipertensos edentados e os grupo de hipertensos com e sem periodontite, e também entre os grupos de hipertensos com e sem periodontite entre si. A figura mostra que o grupo de hipertensos edentados apresenta média de PAD sono significativamente menor do que os outros 2 grupos do estudo (hipertensos).

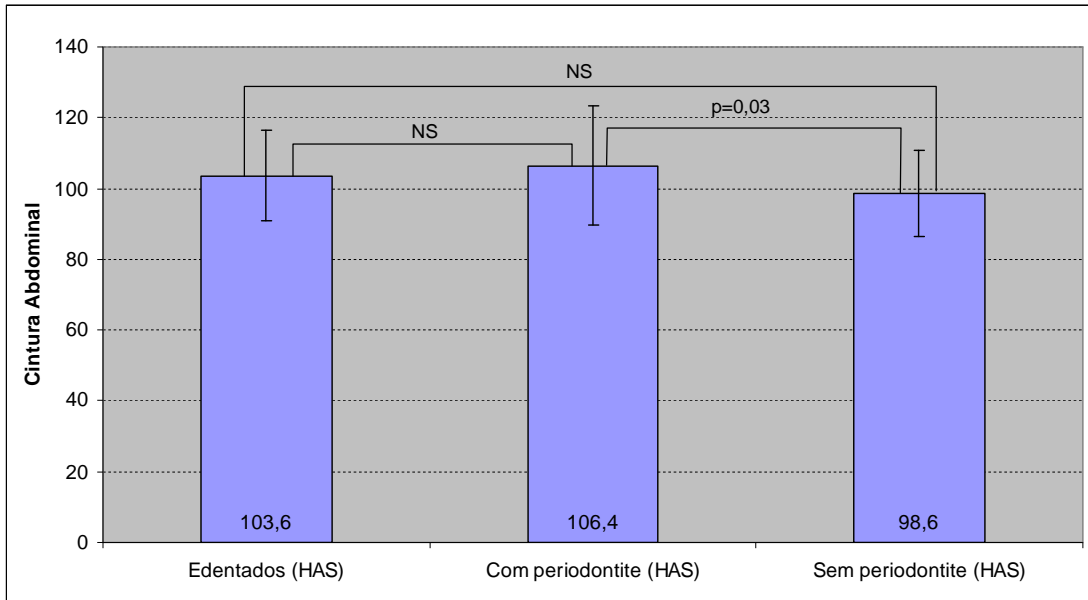


FIGURA 18 - Comparação da média de CA entre os grupos de hipertensos edentados e os grupos hipertensos com e sem periodontite, e também entre os grupos de hipertensos com e sem periodontite entre si. A figura mostra que o grupo de hipertenso sem periodontite apresenta média de CA significativamente menor do que o grupo de hipertenso com periodontite.

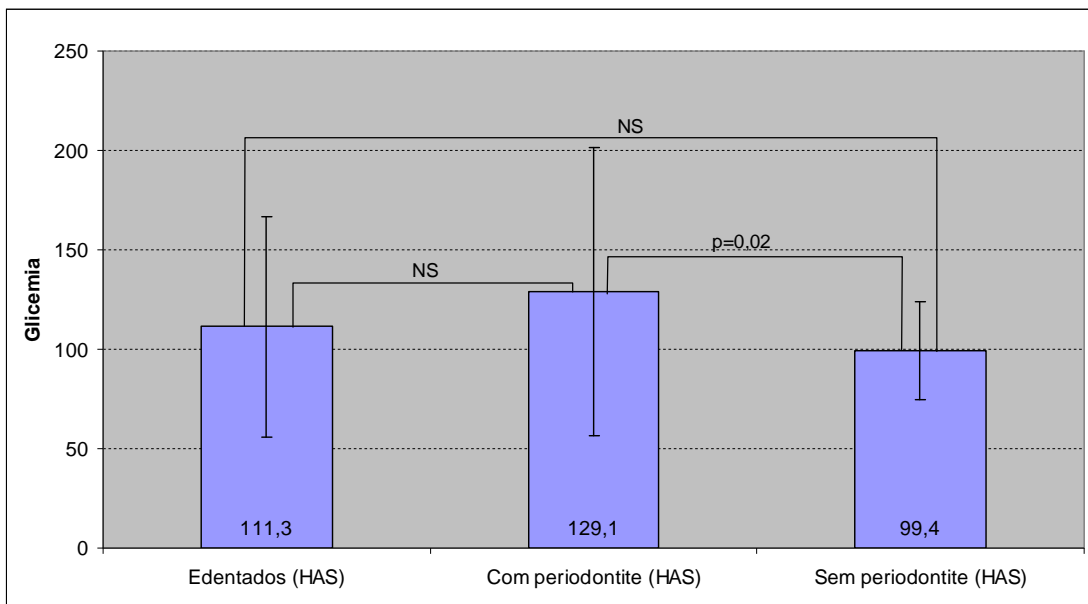


FIGURA 19 - Comparação da média de glicemia entre os grupos de hipertensos edentados e os grupo de hipertensos com e sem periodontite e também entre os grupos de hipertensos com e sem periodontite entre si. A figura mostra que o grupo de hipertensos sem periodontite apresenta média de glicemia significativamente menor do que o grupo de hipertenso com periodontite.

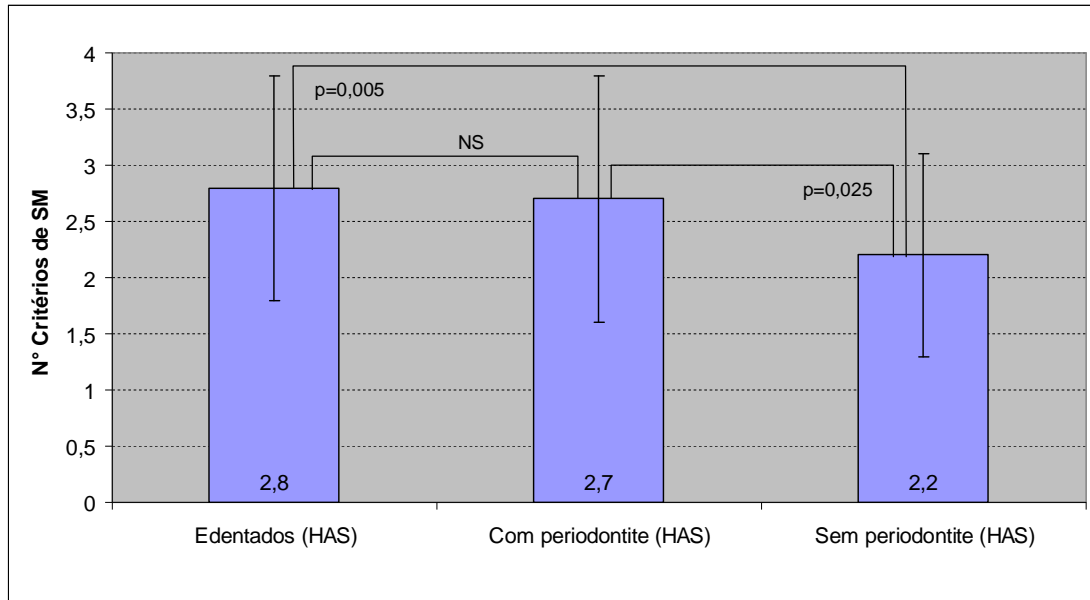


FIGURA 20 - comparação do nº de critérios de sm entre os grupos de hipertensos edentados e os grupo de hipertensos com e sem periodontite, e também entre os grupos de hipertensos com e sem periodontite entre si. A figura mostra que o grupo de hipertensos edentados e grupo de hipertensos com periodontite apresentam nº de critérios de sm significativamente maior do que o grupo de hipertensos sem periodontite.

A **tabela 5** mostra a taxa de EUA nos grupos estudados de acordo com a taxa referendada como normal (normoalbuminúria) e alterada (micro e macroalbuminúria). Pode-se observar que a EUA não se mostrou diferente entre indivíduos edentados e hipertensos sem DP, porém foi estatisticamente diferente entre hipertensos com DP e edentados e entre hipertensos com DP e hipertensos sem DP ($p=0,009$ e $p=0,015$, respectivamente).

Tabela 5. Comparação da taxa de excreção urinária de albumina entre os grupos de edentados e de hipertensos com e sem periodontite.

EUA (ug/min)	Edentados (HAS) (n=36) ^a	Com periodontite (HAS) (n=35) ^b	Sem periodontite (HAS) (n=62) ^c	Valor p (a x b)	Valor p (a x c)	Valor p (b x c)
NA: n (%)	15 (51,7)	4 (13,8)	25 (45,5)			
Micro: n (%)	13 (44,8)	23 (79,3)	28 (50,9)	0,03	0,009	NS
Macro: n(%)	1 (3,5)	2 (6,9)	2 (3,6)			

EUA= Excreção Urinária de Albumina; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; NA= Normoalbuminúria (<20ug/min); Micro= Microalbuminúria (20≤EUA<200ug/min); Macro= Macroalbuminúria (≥200ug/min); NS= não significante

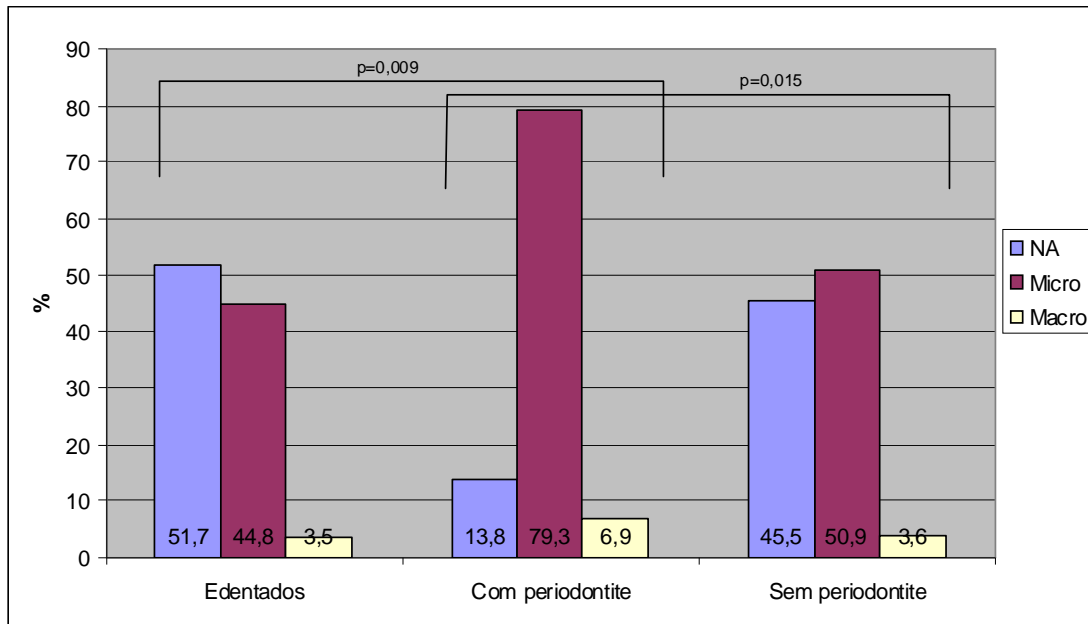


FIGURA 21 - comparação da média de EUA entre os grupos de hipertensos edentados e os grupos de hipertensos com e sem periodontite, e também entre os grupos de hipertensos com e sem periodontite entre si. A figura mostra que os grupos de hipertensos edentados e hipertensos sem periodontite apresentam média de microalbuminúria significativamente menor do que o grupo de hipertenso com periodontite.

EUA: Excreção Urinária de Albumina.

3.3. Análise de Regressão Logística

3.3.1. Hipertensos com Periodontite e Controles Normotensos

As variáveis que mostraram diferença estatisticamente significativa foram submetidas à análise de regressão logística, de acordo com os grupos de comparação.

A **tabela 6** mostra a comparação entre hipertensos com DP e controles normotensos sem DP, podendo-se observar que a análise individual das variáveis idade, SM, IMC, CA, glicemia e PCRus se relacionaram à presença de periodontite em indivíduos hipertensos. Nota-se que hipertensos com DP têm 8 vezes maior risco de apresentar síndrome metabólica e 17 vezes de ter PCRus elevado quando comparados aos normotensos sem DP. Quando o modelo de análise considera todos essas variáveis em conjunto (idade, SM, IMC, CA, glicemia e PCRus), apenas idade e PCRus se correlacionam com maior risco nos hipertensos com DP, 25% e 11 vezes, respectivamente (**tabela 7**).

Tabela 6. Regressão logística das variáveis com significância estatística na comparação entre hipertensos com DP e controles normotensos sem DP.

Variável	β	Erro Padrão	Odds Ratio (IC 95%)	Valor P
HAS com DP X Controles				
Idade	0,071	0,025	1,07 (1,02-1,13)	0,005
Etilismo	-2,065	0,815	0,13 (0,03-0,63)	0,011
Síndrome metabólica	2,132	0,633	8,44 (2,44-29,21)	0,001
IMC	0,146	0,055	1,16 (1,04-1,29)	0,008
Cintura abdominal	0,044	0,021	1,05 (1,00-1,09)	0,034
Glicemia	0,052	0,020	1,05 (1,01-1,10)	0,011
PCR ultra-sensível	2,843	0,797	17,17 (3,60-81,94)	<0,001

HAS com DP= Hipertensos com periodontite

Tabela 7. Regressão logística das variáveis avaliadas em conjunto na comparação entre hipertensos com DP e controles normotensos sem DP.

Variável	β	Erro Padrão	Odds Ratio (IC 95%)	Valor P
Cintura abdominal	-0,091	0,082	0,91 (0,78-1,07)	NS
IMC	0,422	0,245	1,53 (0,94-2,47)	NS
Síndrome metabólica	2,094	1,667	8,12 (0,31-213,37)	NS
Glicemia	0,039	0,025	1,04 (0,99-1,09)	NS
PCR ultra-sensível	2,456	1,236	11,66 (1,03-131,58)	0,047
Idade	0,219	0,075	1,25 (1,04-1,44)	0,004

IMC= Índice de massa corpórea; NS= não significante

3.3.2. Hipertensos com Periodontite x Hipertensos sem Periodontite

A tabela 8 mostra a comparação entre hipertensos com e sem periodontite referente às variáveis: glicemia, CA e EUA distribuídas em quartis. Pode-se notar que hipertensos com DP têm risco 4 e 5 vezes maior de apresentar CA > 108 cm (4º quartil) e EUA > 24 µg/min (na faixa de microalbuminúria), respectivamente, quando comparados aos hipertensos sem DP.

A tabela 9 compara hipertensos com e sem DP usando dois modelos de análise para regressão logística. O modelo 1 usa os valores de glicemia, microalbuminúria e de cintura abdominal como variáveis contínuas, que não mostraram diferença estatisticamente significativa. O modelo 2 usa os valores de glicemia, cintura abdominal e EUA na forma de quartil analisados em conjunto. Somente a taxa de EUA se manteve estatisticamente significativa, mostrando risco 6,6 vezes maior dos hipertensos com DP apresentarem EUA na faixa de 24 a 47 µg/min.

Tabela 8. Regressão logística de variáveis glicemia, cintura abdominal e excreção urinária de albumina, de acordo com divisão em quartis, comparando hipertensos com e sem DP.

Variável	β	Erro Padrão	Odds Ratio (IC 95%)	Valor P
Glicemia (Referência 1º quartil: até 87 mg/dL)				
2º quartil (87-97 mg/dL)	-0,054	0,627	0,95 (0,28-3,24)	NS
3º quartil (97-108,5 mg/dL)	0,384	0,628	1,47 (0,43-5,04)	NS
4º quartil ($\geq 108,5$ mg/dL)	1,111	0,605	3,04 (0,93-9,95)	NS
Cintura abdominal (Referência 1º quartil: até 90 cm)				
2º quartil (90-100 cm)	0,527	0,662	1,69 (0,46-6,21)	NS
3º quartil (100-108 cm)	0,239	0,693	1,27 (0,33-4,95)	NS
4º quartil (≥ 108 cm)	1,463	0,662	4,32 (1,18-15,83)	0,027
EUA (Referência 1º quartil: até 17 $\mu\text{g}/\text{min}$)				
2º quartil (17-24 $\mu\text{g}/\text{min}$)	1,152	0,774	3,17 (0,69-14,46)	NS
3º quartil (24-47 $\mu\text{g}/\text{min}$)	1,645	0,766	5,18 (1,15-23,29)	0,032
4º quartil (>47 $\mu\text{g}/\text{min}$)	1,750	0,759	5,76 (1,30-25,51)	0,021

Com Perio = hipertensos com DP; Sem Perio = hipertensos sem DP

Tabela 9. Modelo de regressão logística comparando hipertensos com DP e sem DP. O modelo 1 usa os valores de glicemia, EUA e de cintura abdominal como variáveis contínuas. O modelo 2 usa os valores de glicemia, EUA e de cintura abdominal na forma de quartil.

Variável	β	Erro Padrão	Odds Ratio (IC 95%)	Valor P
1) Com Perio X Sem Perio				
Glicemia	0,015	0,008	1,02 (1,00-1,03)	NS
EUA	0,005	0,003	1,01 (1,00-1,01)	NS
Cintura abdominal	0,029	0,018	1,03 (0,99-1,07)	NS
2) Com Perio X Sem Perio				
Glicemia (Referência 1º quartil: até 87 mg/dL)				
2º quartil (87-97 mg/dL)	-0,501	0,801	0,61 (0,13-2,91)	NS
3º quartil (97-108,5 mg/dL)	0,316	0,794	1,37 (0,29-6,51)	NS
4º quartil ($\geq 108,5$ mg/dL)	0,639	0,806	1,90 (0,39-9,21)	NS
Cintura abdominal (Referência 1º quartil: até 90 cm)				
2º quartil (90-100 cm)	0,416	0,795	1,52 (0,32-7,21)	NS
3º quartil (100-108 cm)	-0,390	0,833	0,68 (0,13-3,47)	NS
4º quartil (≥ 108 cm)	1,135	0,814	3,11 (0,63-15,37)	NS
EUA (Referência 1º quartil: até 17 $\mu\text{g}/\text{min}$)				
2º quartil (17-24 $\mu\text{g}/\text{min}$)	1,168	0,879	3,22 (0,57-18,05)	NS
3º quartil (24-47 $\mu\text{g}/\text{min}$)	1,892	0,855	6,63 (1,24-35,49)	0,027
4º quartil (>47 $\mu\text{g}/\text{min}$)	0,969	0,836	2,64 (0,51-13,58)	NS

Com Perio= hipertensos com DP; Sem Perio= hipertensos sem DP; EUA= Excreção urinária de albumina.

A tabela 10 mostra a taxa de excreção urinária de albumina dividida de acordo com os valores de referência em normo, micro e macroalbuminúria. Pode-se observar que hipertensos com DP têm risco 5 vezes maior de apresentarem microalbuminúria quando comparados aos hipertensos sem DP.

Tabela 10. Regressão logística das taxas de excreção urinária de albumina divididas de acordo com os valores de referência em normo, micro e macroalbuminúria, comparando hipertensos com DP e sem DP.

Variável	β	Erro Padrão	Odds Ratio (IC 95%)	Valor P
Normoalbuminúria	-	-	1,00	-
Microalbuminúria	1,635	0,607	5,13 (1,56-16,89)	0,007
Macroalbuminúria	1,832	1,135	6,25 (0,67-57,90)	NS

3.3.3. Hipertensos Dentados com Periodontite x Hipertensos Edentados

A tabela 11 mostra as variáveis idade e PAD da vigília, do sono e de 24 horas analisadas em dois modelos. O modelo 1 usa essas variáveis de forma isolada e o modelo 2 agrupa-as. Nos dois modelos somente a idade permanece estatisticamente significativa com os hipertensos edentados apresentando risco maior de serem mais velhos do que os hipertensos com periodontite.

Tabela 11. Regressão logística de variáveis entre hipertensos dentados com DP e hipertensos edentados. Modelo 1 mostra a comparação isolada de cada variável (idade e média de PAD de 24 h, vigília e sono). Modelo 2 mostra as variáveis agrupadas.

	Variável	β	Erro Padrão	Odds Ratio (IC 95%)	Valor P
1)	PAD média 24h	-0,267	0,341	0,77 (0,39-1,49)	NS
	PAD vigília	0,119	0,250	1,13 (0,69-1,84)	NS
	PAD sono	0,048	0,096	1,05 (0,87-1,27)	NS
	Idade	0,117	0,030	1,12 (1,06-1,19)	<0,001
2)	PAD média 24h	-0,353	0,430	0,70 (0,30-1,63)	NS
	PAD vigília	0,222	0,319	1,25 (0,67-2,34)	NS
	PAD sono	0,073	0,118	1,08 (0,85-1,36)	NS
	Idade	0,106	0,035	1,11 (1,04-1,19)	0,003

PAD= pressão arterial diastólica.

A tabela 12 avalia a taxa de excreção urinária de albumina dividida em três categorias; normoalbuminúria, microalbuminúria e macroalbuminúria. Hipertensos com periodontite apresentaram risco 6,6 vezes maior do que os edentados de cursarem com microalbuminúria.

Tabela 12. Regressão logística da EUA entre hipertensos dentados com DP e hipertensos edentados, de acordo com a taxa de excreção de albumina (normoalbuminúria, como referência, e os outros 2 grupos: micro e macroalbuminúria).

Variável	β	Erro Padrão	Odds Ratio (IC 95%)	Valor P
Normoalbuminúria	-	-	1,00	-
Microalbuminúria	1,892	0,661	6,63 (1,82-24,24)	0,004
Macroalbuminúria	2,014	1,347	7,50 (0,53-105,28)	NS

4. DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos que das 167 pessoas analisadas 35 foram consideradas como portadoras de DP (21%).

4.1. Pressão Arterial, Fatores de Risco (Tabagismo e Etilismo) e Doença Periodontal

Embora um dos objetivos deste trabalho tenha sido estabelecer a existência da relação entre periodontite e pressão arterial, esse dado manifestou-se apenas parcialmente. As médias da PAS de 24 h, da vigília e do sono, apesar de serem maiores no grupo de hipertensos com periodontite, não se mostraram significativamente diferentes entre os 3 grupos. As médias da PAD de 24 h, da vigília e do sono foram maiores no grupo de hipertensos com DP em comparação aos hipertensos sem DP, embora não significativamente diferentes. No entanto, as médias da PAD de 24 h, da vigília e do sono foram significativamente maiores no grupo de hipertensos com periodontite quando comparadas às médias das pressões dos edentados (**tabela 4**), situação idêntica encontrada nos hipertensos sem periodontite que também apresentaram maiores médias da PAD de 24 h, da vigília e do sono do que os edentados. No entanto, à regressão logística quando se avaliou conjuntamente PA e idade, a maior média da PA nos hipertensos com DP não apresentou diferença significativa quando comparada à média da PA nos edentados. Apenas a idade permaneceu estatisticamente diferente entre os grupos

avaliados, sendo os hipertensos edentados mais idosos, fato confirmado em outros estudos.^(89,90) A razão para incluir edentados na análise se baseou na observação que DP é a principal causa de edentulismo entre 40 a 50 anos, com 60,5% dos dentes extraídos devido à doença periodontal.⁽⁸⁹⁾ Além disso, a perda de dentes é um marcador de doença periodontal antiga entre adultos \geq 55 anos,⁽⁹⁰⁾ e a terapêutica não cirúrgica foi associada à redução na taxa de perda de dentes.⁽⁹¹⁾ Em relatos da literatura, o edentulismo é um indicador de risco para o desenvolvimento de HAS na África do Sul e parece estar associado à prática de cuidados primários para a promoção da saúde bucal. Ayo-Yusuf *et al.* mostraram que perda dos dentes se associou a significativo aumento de 5 mmHg na PAD. Uma redução de 5 mmHg na PAD se associou a 34% menor risco de acidente vascular cerebral e 21% de insuficiência coronariana.⁽⁹²⁾ Por outro lado, Holmud *et al.* demonstraram em 902 indivíduos, selecionados aleatoriamente de um serviço de periodontologia, que a gravidade da doença periodontal se relacionou à presença de HAS, independente da idade.⁽⁹³⁾

Os distúrbios respiratórios durante o sono têm sido considerados fatores de risco para HAS e DCVs. Edentulismo, ao reduzir o espaço retro-faríngeo, pode favorecer oclusão das vias aéreas superiores durante o sono, elevando a pressão arterial. Carossa *et al.*⁽⁹⁴⁾ estudaram oitenta indivíduos edêntulos com próteses e 57 com dentes naturais, pareados por idade. Eles foram submetidos à avaliação da condição bucal e um interrogatório sobre doenças e distúrbios respiratórios do sono e mostraram que, em edêntulos, a remoção das próteses

durante o sono pode favorecer o desenvolvimento de distúrbios respiratórios e, aumentar o risco para hipertensão arterial e doenças cardiovasculares.

Em nosso trabalho, embora os indivíduos edentados não tenham sido questionados sobre a remoção da prótese durante o sono, encontramos menor taxa de eventos vasculares e menores níveis de PA, tanto sistólicos quanto diastólicos, quando comparados aos hipertensos com DP e sem DP, apesar desses números não apresentarem diferença estatisticamente significativa. Uma possível explicação para esses dados pode ser encontrada no fato deles não possuírem mais sítios de contaminação e, portanto, poderiam estar protegidos da periodontite e de suas complicações, entre elas eventos cardiocerebrovasculares e a hipertensão arterial *per se*, constituindo-se em diferencial protetor.

Nossos resultados mostram que os edentados fumavam mais. A correlação entre tabagismo e DP está bem estabelecida,^(95,96) de tal forma que o tabagismo é um potencial fator de risco para DP.⁽³¹⁾ Tabagistas apresentam maior prevalência e formas mais grave de doença periodontal, bem como maior prevalência de perda dentária e edentulismo, comparados aos não-fumantes. Yanagisawa *et al.*⁽⁹⁷⁾ encontraram que tabagistas apresentam risco 67% e 74% maior de ter mais de oito dentes perdidos e periodontite, respectivamente, quando comparados àqueles que nunca haviam fumado. Portanto, os autores concluíram que o tabagismo se associa positivamente com perda de dentes e periodontite. Outro estudo mostrou que o tabagismo se associou a maior recorrência da periodontite durante a manutenção periodontal; principalmente

em grandes tabagistas (>10 cigarros/dia), que apresentam níveis mais elevados de progressão da doença.⁽³¹⁾

Outro fator de risco para o desenvolvimento de periodontite que merece ser discutido é o etilismo. Estima-se que 2 bilhões de indivíduos no mundo consumam álcool e mais de 76 milhões tem complicações induzidas pelo álcool.⁽⁹⁸⁾ O efeito do álcool na cavidade oral pode se manifestar por câncer, perda de dentes e maior risco para o desenvolvimento de DP.^(99,100) Em nosso estudo, apesar de não haver diferença significativa entre os grupos, hipertensos com DP apresentaram maior prevalência de etilismo do que edentados e hipertensos sem DP (14,5% x 13,9% x 5,7%, respectivamente). Vários autores relacionaram o hábito à presença de maior flora bacteriana, principalmente de gram-negativos, bactérias predisponentes na colonização secundária nos casos de periodontite. Alguns estudos sugerem que o efeito do álcool na DP está relacionado ao status da higiene oral de usuários crônicos. Porém, existem explicações biologicamente plausíveis do álcool na fisiopatogenia da DP, que pode comprometer a resposta imunológica do hospedeiro, prejudicar as funções de neutrófilos, macrófagos e células T e, conseqüentemente, aumentar a freqüência de infecções.⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾ Estudos *in vitro* mostraram que o álcool pode também estimular a reabsorção óssea, suprimir o turnover ósseo e ter efeito tóxico direto no tecido periodontal.^(101,103) Estudo recente realizado em população brasileira encontrou relação linear significativa entre dependência ao álcool e doença periodontal.⁽¹⁰⁴⁾

Formas mais graves de periodontite se associam ao aumento da pressão aórtica central e massa ventricular esquerda em pacientes com hipertensão

primária.⁽¹⁰⁵⁾ Periodontite crônica pode desempenhar um papel etiológico na elevação dos níveis séricos de anticorpos anti-cardiolipina em indivíduos com HAS, que podem contribuir para aumento de risco de aterosclerose em indivíduos com HAS.

4.2. Doença Periodontal e Proteína C Reativa

No presente estudo, os níveis de PCRus foram maiores nos grupos de hipertensos comparados aos níveis dos indivíduos do grupo controle normotenso, fato que evidencia o componente inflamatório presente na doença hipertensiva. Na análise de regressão logística, o PCRus e idade persistiram como fatores com diferença estatisticamente significativa entre os grupos, evidenciando uma possível associação entre envelhecimento, hipertensão arterial e aumento da atividade inflamatória, fato já demonstrado por vários autores¹⁰⁶⁻¹¹⁰.

Podemos notar também que entre as 3 subdivisões do grupo de hipertensos (edentados e hipertensos com e sem periodontite) não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis de PCRus, apesar dos hipertensos com periodontite apresentarem maiores níveis desta proteína inflamatória, confirmando um dos objetivos deste estudo.

Como apresentado na introdução, a DP causa aumento nos níveis séricos de PCRus e de outros marcadores inflamatórios, que por sua vez podem estar associados à disfunção endotelial e, conseqüentemente, a maior risco de doenças cardiovasculares, entre elas a própria hipertensão arterial. Estudos de

terapêutica conservadora (não cirúrgica) para DP resultaram em melhora da disfunção endotelial e redução dos níveis de marcadores inflamatórios (incluindo PCRus), podendo ser usados como importantes instrumentos para prevenção de DCVs ⁽¹¹¹⁻¹¹⁴⁾. Intervenção cirúrgica se constitui em alternativa no tratamento da DP, fato demonstrado em 67 adultos com periodontite avançada e PCRus elevado. Uma a duas semanas após extração dentária, os autores encontraram redução significativa nos valores de PCR, do inibidor do ativador do plasminogênio-1, do fibrinogênio, dos leucócitos e das plaquetas; evidenciando que a eliminação da periodontite avançada pela completa extração dentária reduziu a resposta inflamatória sistêmica e trombótica, expressa pela diminuição dos marcadores de risco cardiovascular ⁽¹⁰⁾.

4.3. Doença Periodontal e Síndrome Metabólica

Em nossos dados encontramos uma relação da DP com alterações metabólicas constituintes da síndrome metabólica, entre elas glicemia, cintura abdominal e pressão arterial, além de microalbuminúria. De acordo com a classificação americana de SM, são cinco os seus componentes: obesidade central (abdominal), resistência à insulina expressa como glicemia ≥ 100 mg/dl, níveis tensionais elevados ou a própria HAS, e dislipidemia (elevação de TGs e baixo nível de HDL-c).⁽¹¹⁵⁾ Na primeira comparação, que consta na **tabela 3**,

por análise de variância, levamos em conta os dados dos quatro grupos em separado: grupo controle, grupo de hipertensos sem DP, grupo de hipertensos com DP e grupo de edentados. Idade, maior prevalência de DM, de eventos cardiocerebrovasculares, da SM, de glicemia e de PCRus foram considerados significantes em todos os grupos quando comparados ao grupo controle. IMC e CA também foram significantes na comparação entre grupo controle e hipertensos com DP. É interessante salientar que o nível de PCRus é induzido não somente pela DP, mas também por outras condições sistêmicas, tais como hiperglicemia e obesidade ⁽¹¹⁶⁾, fato observado em nosso estudo que mostrou correlação direta entre maiores níveis de PCRus, de glicemia, maior IMC e maior cintura abdominal entre os hipertensos com periodontite quando comparados aos indivíduos do grupo controle. Também observamos que hipertensos com periodontite apresentaram maior média de cintura abdominal ($p=0,03$), maior média de glicemia ($p=0,02$), maior prevalência de diabetes (34,3% x 21%) e maior IMC (31,2 x 28,9 Kg/m²) do que hipertensos sem periodontite, apesar dessas duas últimas variáveis não terem sido estatisticamente significantes. Observamos que não houve diferença nas variáveis acima avaliadas entre hipertensos com periodontite e hipertensos edentados, uma vez que estes últimos podem ter apresentado DP no passado que os levaram a perder os dentes; portanto, poderiam ser considerados como portadores de uma maior atividade inflamatória remanescente. À análise de regressão logística, hipertensos com DP comparados aos controles normotensos (sem DP) tiveram risco 8 vezes maior de apresentar SM. Se consideradas todas as variáveis em conjunto, apenas idade e PCRus se

correlacionaram a maior risco nos hipertensos com DP. Há evidências crescentes de que o efeito deletério da idade sobre a patogênese⁽¹¹⁷⁼¹⁰⁷⁾ e progressão da periodontite⁽¹¹⁸⁾ pode influenciar negativamente o quadro hipertensivo, por exemplo com aumento da massa ventricular esquerda observado por Franek *et al.*⁽¹⁰⁵⁾ e, no presente estudo, na presença de microalbuminúria. Provas limitadas e inconclusivas, entretanto, têm sido relatadas sobre o potencial impacto do tratamento da periodontite em componentes da síndrome metabólica, em particular a pressão arterial.⁽¹¹⁹⁾ Porém, nem todos os estudos têm encontrado uma significativa associação.^(50,89)

Quando comparados os dados dos indivíduos hipertensos com e sem DP (tabela 4), observamos alguns componentes da SM com significância estatística nos hipertensos com DP (cintura abdominal ($p=0,03$), glicemia ($p=0,02$) e EUA (ug/min) ($p=0,041$). Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa na prevalência da SM entre os dois grupos, podemos notar que houve maior prevalência de SM entre os hipertensos com DP (52,9% x 33,9%).

Existem algumas explicações para a associação entre essas duas doenças (DP e SM), que podem ser justificadas pelos próprios componentes da síndrome. A obesidade pode comprometer o sistema imunológico^(120,121), pode afetar o nível de plasminogênio ativador do inibidor-1⁽¹²²⁾, que contribui para periodontite e processo trombogênico. Além disso, o tecido adiposo pode produzir citocinas e prostaglandinas⁽¹²³⁾, que desempenham um papel importante na destruição dos tecidos periodontais.⁽¹²⁴⁾ Por sua vez, bactérias

periodontais e fatores de virulência, tais como lipopolissacarídeos (LPS), podem aumentar a produção de citocinas pelas células mononucleares do sangue periférico.⁽¹²⁵⁾ LPS e citocinas podem estimular lipólise e aumentar a lipogênese hepática.⁽¹¹⁵⁾ Alterações lipídicas e glicêmicas também podem afetar profundamente o sistema imunológico. Em obesos hipertensos também foram observadas hiperplasia e hipertrofia das paredes dos vasos sanguíneos que irrigam o periodonto.⁽¹²⁶⁾

Um estudo recente com indivíduos jovens mostrou que periodontite e medidas de adiposidade estão intimamente ligadas.^(127,128) Estudo de periodontite em modelos experimentais sugere que a adiposidade pode influenciar a resposta do hospedeiro a bactérias periodontais.⁽¹²⁹⁾ As evidências clínicas indicam haver possível associação entre alterações periodontais, resistência à insulina,⁽¹³⁰⁾ dislipidemia⁽¹³¹⁾ e disfunção endotelial.⁽¹³²⁾

Li Peng *et al.*⁽¹¹⁵⁾ avaliaram indivíduos com perda de inserção igual ou maior 3 mm e os dividiram de acordo com o percentual de locais acometidos em 0% a 33%, > 33% a 67%, e > 67% dos sítios, e encontraram que os riscos para SM foram 6,9 (95% IC: 1,07-44,77), 9,9 (95% IC: 1,50-65,24) e 15,6 (95% IC: 2,20-110,43), respectivamente, segundo o percentual de acometimento, após ajuste por sexo, idade e tabagismo. Eles detectaram relação proporcional entre o número de componentes da SM e maior número de critérios para o diagnóstico de DP, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa.

Dados experimentais, epidemiológicos e de intervenção apóiam a hipótese de que periodontite provocaria um estado basal de baixo grau de inflamação sistêmica.⁽¹³³⁾ Essa hipótese afirma que esse estado pró-

inflamatório, caracterizado por um aumento nos mediadores inflamatórios como TNF- α , pode induzir resistência à insulina e interferir com os efeitos antiinflamatórios da própria insulina, além de promover maior inflamação devido ao aumento da liberação de ácidos graxos livres (essencialmente derivados de lipólise). Esse estado pró-inflamatório também leva a um aumento no estresse oxidativo, com o potencial de prejudicar vários outros mecanismos biológicos.⁽¹³⁴⁻¹³⁶⁾

A resposta inflamatória do hospedeiro em resposta à infecção periodontal, a adiposidade presente e alterações dos níveis lipídicos podem ser responsáveis pelo estado de resistência à insulina relatada em indivíduos com periodontite.⁽¹³⁷⁾ Tal descoberta poderia explicar também a associação entre DP, SM e o aumento do risco futuro de DCVs⁽¹³⁸⁾ e diabetes.⁽¹³⁹⁾

Shimazaki *et al.*⁽¹⁴⁰⁾ encontraram em 584 mulheres japonesas que maior circunferência da cintura, HDL-c diminuído e maiores níveis de glicose em jejum se associavam a maior probabilidade de DP mais grave, expressa por maior profundidade de bolsa (1,8 mm; 2,2 mm e 2,2 mm, respectivamente).

É conhecido que a obesidade é o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2. Estudos têm mostrado que DP é mais prevalente em diabéticos⁽¹⁴¹⁾ e piora com diabetes e a DP se constitui na 6ª complicação do diabetes.⁽¹⁴²⁾ No entanto, poucos relatos correlacionam a intolerância à glicose à periodontite. Saito *et al.* relataram associação entre profundidade da bolsa e maior intolerância à glicose⁽¹³⁰⁾ Parece que a DP afeta o status de controle da glicemia, sendo que a posterior evolução para intolerância à glicose aumenta o risco de DCVs. Em homens japoneses acima

de 50 anos com grande perda óssea alveolar o risco de apresentar intolerância à glicose foi 4 vezes maior.^(143,144)

No presente estudo, hipertensos com DP apresentaram risco 5 e 6,6 vezes maior de cursarem com microalbuminúria quando comparados aos hipertensos sem DP e edentados, respectivamente (**tabelas 10 e 12**).

Microalbuminúria avalia alterações adversas nas células endoteliais vasculares glomerulares e representa um marcador subclínico de morbidade e mortalidade aumentada em populações diabéticas e não-diabéticas, além de ser preditora de DCVs e doença renal.⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾ Assim como outros marcadores de disfunção endotelial, tais como PCRus, IL-6, fibrinogênio e leucocitose, a microalbuminúria também o é e tem sido associada à aterosclerose.⁽¹⁴⁸⁾ Pobres condições periodontais foram associadas com proteinúria em uma coorte japonesa (com média de idade de 51 anos).⁽¹⁴⁹⁾ A presença de albumina na urina indica a presença de doença microvascular nos rins, que pode estar difundida por outros endotélios. Nossos resultados são sugestivos de que o processo inflamatório subjacente presente nos indivíduos com DP possa estar associado à maior disfunção endotelial glomerular, seja pela HAS *per se* ou pela DP, com resultante perda de albumina urinária.

4.4. Tratamento da Doença Periodontal

Embora não seja o objetivo de nosso trabalho, é interessante salientar a relação existente entre o tratamento da DP e a melhora nos parâmetros clínicos de doenças sistêmicas. Sabe-se que pacientes com DP grave

apresentam maiores níveis de PCRus, fibrinogênio⁽¹⁵⁰⁾ e maior leucometria⁽¹⁶⁾ do que aqueles sem periodontite. Há relatos demonstrando redução dos níveis desses marcadores, além de melhora da função endotelial⁽¹³⁷⁾ após tratamento da doença periodontal,^(91,119,151,152) fato que evidencia a relação causal entre DP e doença sistêmica. Outro estudo também mostrou que o tratamento da periodontite grave reverteu a disfunção endotelial.⁽²⁶⁾ Todavia, se a melhora da função endotelial implicará em benefício efetivo na aterosclerose e em eventos cardiocerebrovasculares carece ainda de maior investigação.

4.5. Limitações do Estudo

Em uma doença com alta prevalência na população, é importante encontrar marcadores que possam detectar o risco precoce da DP; porém, a limitação dos estudos observacionais se encontra no fato de que fatores de risco tradicionais, tais como idade, tabagismo e diabetes, são comuns a ambos, isto é, periodontite e DCVs. Além disso, ambas as condições são influenciadas por fatores como o nível da educação, características sociodemográficas, estilo de vida, fatores de risco cardiovascular, história familiar, renda mensal, estresse psicossocial, bem como o isolamento social.⁽⁹²⁾

Na presente pesquisa há várias limitações. A natureza transversal do estudo não permitiu interpretações de causalidade, que parece ser fortemente afetada pela inadequação das atuais definições de periodontite e o uso de múltiplos critérios clínicos para verificar a sua gravidade. Outra limitação é em relação ao grupo controle normotenso não pareado por idade. A própria história

natural da HAS primária mostra que a prevalência da doença aumenta proporcionalmente ao envelhecimento populacional, tornando por vezes difícil encontrar indivíduos normotensos em idades mais avançadas. Esse fato pode ser demonstrado em um estudo populacional realizado em São José do Rio Preto, que evidenciou cerca de 65% de hipertensos na faixa etária acima dos 60 anos. Outra limitação é a ausência da realização de MAPA e da taxa de EUA nos indivíduos normotensos. Esses métodos são utilizados na prática clínica para acompanhamento de pacientes hipertensos e/ou diabéticos e apresentam custo relativamente elevado para serem solicitados em indivíduos sem indicação específica, mesmo que fosse para pesquisa clínica. Finalmente, a presença de grupo controle normotenso com periodontite seria interessante na comparação a fim de evitar possíveis fatores de confusão. Todavia, em nossa compreensão, a ausência dessas características nos indivíduos do grupo controle não inviabilizou as interpretações necessárias para conclusão do estudo. Apesar das limitações, deve-se notar que nossos resultados enfatizam o possível impacto que a saúde oral ruim pode ter sobre os parâmetros sistêmicos metabólicos com implicações importantes para a saúde pública.

4.6. Recomendações

A saúde pública deve priorizar a boa saúde oral a fim de reduzir os casos de periodontite e de perda dentária. Em nível primário de cuidados da saúde, as orientações preventivas direcionadas a prevenir primariamente a

hipertensão arterial sistêmica deveriam incluir instruções de como reduzir fatores que poderiam aumentar o risco de periodontite e de perda dentária, tais como tabagismo e má higiene oral. A importância desses fatores deve ser salientada nos programas de promoção da saúde oral.

Nossos resultados sugerem uma associação entre periodontite e alguns componentes da síndrome metabólica. As evidências epidemiológicas indicam a existência de um potencial papel da DP como fator de risco para DCV. Novos estudos de intervenção visando o controle das infecções periodontais são necessários para testar se a melhoria da saúde bucal pode conduzir a reduções nas alterações metabólicas e suas complicações.

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

1 – Indivíduos hipertensos apresentam maiores níveis de PCR ultrasensível do que indivíduos normotensos, tendo 11 vezes maior chance de apresentarem PCRus elevada do que normotensos. Hipertensos com periodontite apresentam maiores níveis de PCRus do que hipertensos edentados e hipertensos sem periodontite, embora sem significância estatística.

2 – O número de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares são maiores nos 3 grupos de hipertensos quando comparados aos indivíduos do grupo controle normotenso. Não há diferença entre os 3 grupos de hipertensos.

3 –

a) Idade é um fator de risco para desenvolvimento de periodontite, com hipertensos apresentando risco 25% maior de desenvolverem DP com o envelhecimento, comparados aos normotensos.

b) Prevalência de diabetes é significativamente maior no grupo de hipertensos do que no grupo controle. A prevalência de diabetes é maior no grupo de hipertensos com DP (34,3%) do que no de hipertensos sem DP (21%), embora sem significância estatística.

c) Em relação ao IMC, hipertensos com DP apresentam maior IMC do que indivíduos do grupo controle ($p < 0,001$). Não existe diferença significativa entre os 3 grupos de hipertensos, embora hipertensos com DP apresentem maior IMC do que hipertensos sem DP ($31,2 \times 28,9 \text{ Kg/m}^2$).

d) Hipertensos com DP têm maior cintura abdominal do que normotensos do grupo controle ($p=0,027$) e do que hipertensos sem DP ($p=0,03$). Hipertensos com DP apresentam risco 4 vezes maior de cintura abdominal \geq 108 cm do que hipertensos sem DP.

e) Glicemia é significativamente maior no grupo de hipertensos do que no grupo controle. Hipertensos com DP apresentam maiores níveis de glicemia do que hipertensos sem DP (129,1 x 99,4 mg/dL; $p=0,02$).

f) Taxa de excreção urinária de albumina é significativamente maior no grupo de hipertensos com DP do que no de hipertensos sem DP (78,8 x 39,7 ug/min) e apresentam risco 5 vezes maior de cursarem com níveis de microalbuminúria.

g) Número de critérios e prevalência de síndrome metabólica apresentam diferença significativa entre hipertensos e controles normotensos, sendo que hipertensos com DP têm risco 8 vezes maior de cursarem com síndrome metabólica. Número de critérios para diagnóstico de síndrome metabólica é significativamente maior em hipertensos com periodontite do que em hipertensos sem periodontite ($p=0,025$). Prevalência de síndrome metabólica é maior em hipertensos com periodontite do que em hipertensos sem periodontite (52,9% x 33,9%), embora sem significância estatística.

h) Nossos resultados sugerem que hipertensos edentados se constituem em um grupo intermediário entre hipertensos com e sem DP, apresentando valores maiores de glicemia, cintura abdominal, IMC e de excreção urinária de albumina do que o grupo de hipertensos sem periodontite, embora sem significância, e mais próximos dos valores dos hipertensos com periodontite.

Isto pode ser justificado pelo fato da principal razão do edentulismo ser a doença periodontal pregressa.

Em suma, as alterações sugestivas de síndrome metabólica (glicemia, IMC, cintura abdominal e excreção urinária de albumina) presentes em hipertensos com periodontite se constituem em fatores de risco metabólicos para diabetes e doenças cardiovasculares. Um estado inflamatório de baixo grau, representado pela atividade elevada da PCRus, pode ser o substrato que liga estes fatores de risco à maior incidência de doenças cardiovasculares. Assim, condições inflamatórias crônicas, como a doença periodontal, podem contribuir para inflamação sistêmica e desenvolvimento de fatores de risco, que em conjunto predispõem à síndrome metabólica e suas complicações.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, *et al.* Heart disease and stroke statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119(3):480-6.
2. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações sobre saúde: Mortalidade. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obtuf.def> . Accessed 23 de março de 2009.
3. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações sobre saúde. Morbidade. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>. Acessado em 23 de março de 2009.
4. Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001; 28(9):865-8.
5. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontal* 1996; 67(10 Supl):1123-37.
6. Thomaz JB. Endotélio e seu papel na aterogênese. In: Thomaz JB, Herdy CDC. Fundamentos de cirurgia vascular e angiologia. São Paulo: BYK; 1997. p.137-47.

7. Ross R. Patogênese da arterosclerose. In: Braunwald E. Tratado de medicina cardiovascular. 3ª ed. São Paulo: Roca; 1991. p.1189-1207.
8. Marcus AJ, Hajjar DP. Vascular transcellular signaling. *J Lipid Res* 1993; 34(12):2017-31.
9. Maseri A, Biasucci LM, Liuzzo G. Inflammation in ischemic heart disease. *BMJ* 1996; 312(7038):1049-50.
10. Taylor BA, Tofler GH, Carey HM, Morel-Kopp MC, Philcox S, Carter TR, *et al.* Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res* 2006; 85(1):74-8.
11. Biasucci L, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri, Monaco C, *et al.* Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94(5):874-7.
12. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in “active” coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65(3):168-72.
13. Deliargyris EM, Madianos PN, Kadoma W, Marron I, Smith SC Jr, Beck JD, *et al.* Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: prevalence and contribution to elevated C-reactive protein levels. *Am Heart J* 2004; 147(6):1005-9.

14. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98(8):731-3.
15. MacNabb H, Mombelli A, Gmür R, Mathey-Dinc S, Lang NP. Periodontal pathogens in the shallow pockets of immigrants from developing countries. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7(5):267-72.
16. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, Van Der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; 71(10):1528-34.
17. Gjermo P. Epidemiology of periodontal disease in Europe. *J Parodontol D'Implantol Orale* 1998; 17(2):111-21.
18. Newman MG, Grinenco V, Weiner M, Angel I, Karge H, Nisengard R. Predominant microbiota associated with periodontal health in the aged. *J Periodontol* 1978; 49(11):553-9.
19. Accarini R. Doença periodontal como fator de risco coronariano [Dissertação]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2006.

20. Tanner A, Kent R, Maiden MF, Taubman MA. Clinical, microbiological and immunological profile of healthy, gingivitis and putative active periodontal subjects. *J Periodontal Res* 1996; 31(3):195-204.
21. Herzberg MC, MacFarlane GD, Gong K, Armstrong NN, Witt AR, Erickson PR, *et al.* The platelet interactivity phenotype of *Streptococcus sanguis* influences the course of experimental endocarditis. *Infect Immun* 1992; 60(11):4809-18.
22. Fiehn NE, Gutschik E, Larsen T, Bangsberg JM. Identity of streptococcal blood isolates and oral isolates from two patients with infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 1995; 33(5):1399-401.
23. Chayakul P, Hortiwakul R, Yipintsoi T, Ingviya N. Varidans streptococci in the oral flora of the patients at risk for infective endocarditis: species and penicillin susceptibilities. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(7):825-30.
24. Gmür R, Guggenheim B. Interdental supragingival plaque-a natural habitat of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteriodes forsythus*, *Campylobacter restus* and *Prevotella nigrescens*. *J Dent Res* 1994; 73(8):1421-8.
25. Regezi JA, Sciubba JJ. Doença periodontal. In: Burgett F. *Patologia bucal: correlações clinicopatológicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 374-86.

26. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, *et al.* Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J* 2005; 149(6):1050-4.
27. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Doenças periodontais. In: editores. Patologia oral & maxillofacial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.130-7.
28. Syed SA, Loesche WJ. Bacteriology of human experimental gingivitis: effect of plaque age. *Infect Immun* 1978; 21(3):821-9.
29. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Ann Periodontol* 1998; 3(1):288-302.
30. Soskolne W. Epidemiological and clinical aspects of periodontal disease in diabetics. *Ann Periodontol* 1998; 3(1):3-12.
31. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol* 1998; 3(1):88-101.
32. Moore WEC, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994; 5:66-77.

33. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1994; 5:78-111.
34. Loomer PM. Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases *Periodontol 2000* 2004; 34:49-56.
35. Haraszthy VI, Hariharan G, Tinoco EM, Cortelli JR, Lally ET, Davis E, *et al.* Evidence for the role of highly leukotoxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the pathogenesis of localized juvenile and other forms of early-onset periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71(6):912-22.
36. Curtis MA, Aduse-Opuko J, Rangarajan M. Cysteine proteases of *Porphyromonas gingivalis*. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001; 12(3):192-216.
37. Sahingur SE, Cohen RE. Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontol 2000* 2004; 34:57-83.
38. Janket SJ, Qvarnström M, Meurman JH, Baird AE, Nuutinen P, Jones JA. Asymptomatic dental score and prevalent coronary heart disease. *Circulation* 2004; 109(9):1095-100.
39. Progulske-Fox A, Kozarov E, Dorn B, Dunn W Jr, Burks J, Wu Y. *Porphyromonas gingivalis* virulence factors and invasion of cells of the cardiovascular system. *J Periodontal Res* 1999; 34(7):393-9.

40. Okuda K, Kato T, Ishihara K. Involvement of periodontopathic biofilm in vascular diseases. *Oral Dis* 2004; 10(1):5-12.
41. Herrera JA, Parra B, Herrera E, Botero JE, Arce RM, Contreras A, *et al.* Periodontal disease severity is related to high levels of C-reactive protein in pre-eclampsia. *J Hypertens* 2007; 25(7):1459-64.
42. Mackenzie RS, Millard HD. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. *J Am Dent Assoc* 1963; 66:192-8.
43. Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC, *et al.* Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodontal Res* 1999; 34(7):346-52.
44. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review. *Ann Periodontol* 2001; 6(1):9-15.
45. Fisher MA, Taylor GW, Papapanou PN, Rahman M, Debanne SM. Clinical and serologic markers of periodontal infection and chronic kidney disease. *J Periodontol* 2008; 79(9):1670-8.
46. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(2):168-75.

47. Lowe GD. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview. *Ann Periodontol* 2001; 6(1):1-8.
48. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306(6879):688-91.
49. Buhlin K, Gustafsson A, Håkansson J, Klinge B. Oral health and cardiovascular disease in Sweden. *J Clin Periodontol* 2002; 29(3):254-9.
50. Mattila KJ, Asikainen S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Valtonen V, Nieminen M. Age, dental infections, and coronary heart disease. *J Dent Res* 2000; 79(2):756-60.
51. Sim SJ, Kim HD, Moon JY, Zavras AI, Zdanowicz J, Jang SJ, *et al.* Periodontitis and the risk for non-fatal stroke in Korean adults. *J Periodontol* 2008; 79(9):1652-8.
52. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2008; 117(13):1668-74.
53. Bronner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke. *N Engl J Med* 1995; 333(21):1392-400.

54. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *Am Heart J* 1999; 138(3 Pt 2):211-9.
55. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007; 49(1):69-75.
56. Freitas OC, Carvalho FR, Neves JM, Veludo PK, Parreira RS, Gonçalves RM, *et al.* Prevalence of hypertension in the urban population of Catanduva, in the state of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(1):16-21.
57. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalence, awareness, and control of systemic arterial hypertension in the state of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83(5):424-33.
58. Souza ARA, Costa A, Nakamura D, Mocheti LN, Stevanato Filho PR, Ovando LA. A study on systemic arterial hypertension in Campo Grande, MS, Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(4):441-6.
59. Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JFV, Ciorlia LA, Godoy MRP, Cordeiro JA, *et al.* Prevalence and sociodemographic factors in a hypertensive population in São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91(1):31-5.

60. Castelli WA, Diaz-Perez R, Nasjleti CE, Caffesse RG. Effect of renovascular hypertension on the morphology of oral blood vessels. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46:576-582.
61. Ioi H, Nakata S, Nakasima A, Counts AL, Nanda RS. Changes in tooth position in humans in relation to arterial blood pressure. *Arch Oral Biol* 2002; 47:219-226.
62. Angeli F, Verdecchia P, Pellegrino C, Pellegrino RG, Pellegrino G, Prosciutti L, *et al.* Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension. *Hypertension* 2003; 41:488-492
63. Sernè EH, Gans ROB, Maaten JC, Tangelder G, Donker JM, Stehouwer C. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension* 2001; 38:238-242.
64. Chapple CC, Kumar RK, Hunter N. Vascular remodeling in chronic inflammatory periodontal disease. *J Oral Pathol Med* 2000; 29:500-506.
65. Inoue K, Kobayashi Y, Hanamura H, Toyokawa S. Association of periodontitis with increased white blood cell count and blood pressure. *Blood Pressure* 2005; 14:53-58.

66. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection: Clin Microbiol Rev 2000; 13(4):547-58.
67. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340(2):115-26.
68. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420(6917):868-74.
69. Spence JD, Norris J. Infection, inflammation, and atherosclerosis. Stroke 2003; 34:333-334.
70. V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC; Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH; Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN. Arq Bras Cardiol 2007; 89(3):e24-79.
71. Alessi A, Brandão AA, Pierin A, Feitosa AM, Machado CA, Forjaz CLM, *et al.* IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial - II Diretriz para uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial IV MAPA/ II MRPA. Arq Bras Cardiol 2005; 85 (supl 2):1-18.
72. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27(Suppl. 1):S5-S10.

73. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, *et al.* Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(11):3160-67.
74. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med* 2002; 346(6):393-403.
75. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, *et al.* IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Doença Aterosclerótica. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(Supl. 1):2-19.
76. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6):499-502.
77. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997; 42:52-58.
78. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31:673-89.

79. Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith Ms, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(4):743-9.
80. Bray GA, Gray DS. Treatment of obesity: an overview. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4(7):653-79.
81. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al*. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-2752.
82. Robinson PJ, Vitek RM. The relationship between gingival inflammation and resistance to probe penetration. *J Periodontol Res* 1979; 14:239-243.
83. Mullaly BH, Linden GI. Comparative reproducibility of proximal probing depth using electronic pressure controlled and hand probing. *J Clin Periodontol* 1994; 2:284-288.
84. Reddy MS. The use of periodontal probes and radiographs in clinical trials of diagnostic tests. *Ann Periodontol* 1997; 2:113-122.
85. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 25(4):229-35.

86. Loe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodontol* 1967;38:610-6.
87. Engström S, Gahnberg L, Högberg H, Svärdsudd K. Association between high blood pressure and deep periodontal pockets: a nested case-referent study. *J Med Sci* 2007; 112:95-103.
88. Beck JD, Harold L. Epidemiological principles in studying periodontal diseases. *Periodontology* 2000 1993; 2:34-45.
89. Phipps KR, Stevens VJ. Relative contribution of carie and periodontal disease in adult tooth loss for an HMO dental population. *J Public Health Dent* 1995; 55:250-252.
90. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs Jr DR, Papapanou PN, et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Stroke*. 2003;34(9):2120-5.
91. Hujoel PP, Leroux BG, Selipsky H, White BA. Non surgical periodontal therapy and tooth loss. A cohort study. *J Periodontol* 2000; 71:736-742.
92. Ayo-Yusuf OU, Ayo-Yusuf IJS. Associação de dentes perdidos com hipertensão. *Afr Med J* 2008; 98: 381-385.

93. Holmlund A, Holm G, Lind L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. *J Periodontol* 2006; 77:1173-1178
94. Carossa S, Bucca C, De Lillo A, Corsalini M, Rizzatti A, Lombardo S, *et al.* Correlação entre edentulismo, distúrbios do sono e hipertensão arterial. *Minerva Stomatol* 2000; 49(9):399-404.
95. Beck JD, Koch GG, Rozier RG, Tudor GE. Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites. *J Periodontol* 1990; 61:521-528.
96. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States. Findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 2000; 71:743-751.
97. Yanagisawa T, Ueno M, Shinada K, Ohara S, Clive Wright FA, Kawaguchi Y. Relações do tabagismo e cessação do tabagismo com o estado de saúde oral em homens japoneses. *J Periodont Res* 2009; doi:
98. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol 2004. Department of Mental Health and Substance Abuse. Available at: http://www.who.int/substanceabuse/publications/globalstatus_report_2004_oerview.pdf. Accessed October 6, 2009.

99. Larato DC. Oral tissue changes in the chronic alcoholic. *J Periodontol* 1972; 43:772-773.
100. Harris CK, Warnakulasuriya KA, Johnson NW, Gelbier S, Peters TJ. Oral health in alcohol misusers. *Community Dent Health* 1996; 13:199-203.
101. Pitiphat W, Merchant AT, Rimm EB, Joshipura KJ. Alcohol consumption increases periodontitis risk. *JDent Res* 2003; 82:509-513.
102. Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. Alcohol consumption and periodontal disease. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Periodontol* 2004; 31:484-488.
103. Szabo G. Consequences of alcohol consumption on host defence. *Alcohol Alcohol* 1999; 34:830-841.
104. Amaral CSF, Luiz RR, Leão ATT. The relationship between alcohol dependence and periodontal disease. *J Periodontol* 2008; 79:993-998.
105. Franek E, Klamczynska E, Ganowicz E, Blach A, Budlewski T, Gorska R. Association of chronic periodontitis with left ventricular mass and central blood pressure in treated patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2009; 22:203-7.

- 106 - Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis *Hypertension* 2001;38 (3 Pt 2):581-7.
- 107- Luft FC. Angiotensin, inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:61-7.
- 108 -Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssönen K, Punnonen K, Valkonen VP, Fuentes R, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004;44:859-65.
- 109 - Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:1118-22.
- 110 - Liao TD, Yang XP, Liu YH, Shesely EG, Cavasin MA, Kuziel WA, Pagano PJ, Carretero OA. Role of inflammation in the development of renal damage and dysfunction in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 2008;52:256-63.
- 111 -Blum A, Front E, Peleg A. Periodontal care may improve systemic inflammation. *Clin Invest Med* 2007;30:E114-7.
- 112 -Blum A, Kryuger K, Mashiach Eizenberg M, Tatour S, Vigder F, Laster Z, Front E. Periodontal care may improve endothelial function. *Eur J Intern Med* 2007;18:295-8.

- 113 - Renvert S, Lindahl C, Roos-Jansåker AM, Lessem J. Short-term effects of an anti-inflammatory treatment on clinical parameters and serum levels of C-reactive protein and proinflammatory cytokines in subjects with periodontitis. J Periodontol. 2009;80:892-900.
- 114 - Correa FO, Gonçalves D, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. J Clin Periodontol. 2010;37:53-8.
115. Li P, He L, Sha Y, Luan Q. Relationship of Metabolic Syndrome to Chronic Periodontitis. J Periodontol 2009; 80:541-549.
116. Ingelsson E, Hulthe J, Lind L. Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. Eur J Clin Invest 2008;38:502-9.
117. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, *et al*. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. J Periodontal Res 1996; 31:508-515.
118. Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S, *et al*. Relation of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetic patients. J Periodontol 2006; 77:15-20.

119. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006; 151: 977-984.
120. Tanaka S, Inoue S, Isoda F, Waseda M, Ishihara M, Yamakawa T, et al. Impaired immunity in obesity: Suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17:631-636.
121. Stallone DD. The influence of obesity and its treatment on the immune system. *Nutr Rev* 1994; 52:37-50.
122. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2:800-803.
123. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: Advances in eicosanoid biology. *Science* 2001; 294:1871-1875.
124. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1997; 14:112-143.
125. McFarlane CG, Reynolds JJ, Meikle MC. The release of interleukin-1 beta, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by cultured peripheral

- blood mononuclear cells from patients with periodontitis. *J Periodontal Res* 1990; 25:207-214.
126. Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43:707-719.
127. Reeves AF, Rees JM, Schiff M, Hujoel P. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:894-899.
128. Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol* 2003; 30:321-327.
129. Amar S, Zhou Q, Shaik-Dasthagirisahab Y, Leeman S. Diet-induced obesity in mice causes changes in immune responses and bone loss manifested by bacterial challenge. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:20466-20471.
130. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, *et al.* The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res* 2004; 83:485-490.

131. Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, Heft M. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Periodontol* 2002; 73:494-500.
132. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, *et al.* Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356:911-920.
133. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366:1809-1820.
134. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, *et al.* Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003; 52:2882-2887.
135. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25:4-7.
136. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, *et al.* Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4963-4971.

137. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005; 76(Suppl 11):2075-2084.
138. Janket SJ, Jones JA, Meurman JH, Baird AE, Van Dyke TE. Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105:173-179.
139. Demmer RT, Jacobs Jr DR, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* 2008; 31:1373-1379.
140. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *J Dent Res* 2007; 86:271-275.
141. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000* 2007; 14:216-248.
142. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 329-334.

143. Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Matsumoto S, Yamashita Y. The extent of alveolar bone loss is associated with impaired glucose tolerance in Japanese men. *J Periodontol* 2006; 77:392-397.
144. Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontology* 2000 2007; 43:254-266.
145. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Heart J* 1984; 108:1347-1352.
146. Goetz FC, Jacobs DR, Chavers B, Roel J, Yelle M, Sprafka JM. Risk factors for kidney damage in the adult population of Wadena, Minnesota. A prospective study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 91-102.
147. Jacobs DR, Murtaugh MA, Steffes M, Yu X, Roseman J, Goetz FC. Gender and race-specific determination of albumin excretion rate using albumin-to-creatinine ratio in single, untimed urine specimens: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol* 2002; 155:1114-1119.
148. D-Leivadaros E, Van der Velden U, Bizzarro S, ten Heggeler JMAG, Gerdes VEA, Hoek FJ, *et al.* A Pilot Study Into Measurements of Markers of Atherosclerosis in Periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76:121-128.

149. Wakai K, Kawamura T, Umemura O, Hara Y, Machida J, Anno T, et al. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999; 26:664-672.
150. Sahingur SE, Sharma A, Genco RJ, De Nardin E. Association of increased levels of fibrinogen and the-455G/A fibrinogen gene polymorphism with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003; 74:329-337.
151. Christan C, Dietrich T, Ha"gewald S, Kage A, Bernimoulin JP. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *J Clin Periodontol* 2002; 29:201-206.
152. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C, et al. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol* 2005; 32:188-192.

7. APÊNDICE

7. APÊNDICE

Apêndice 1. Modelo do TCLE utilizado.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está convidado a participar de uma pesquisa denominada **Doença Periodontal e Hipertensão Arterial: Uma Possível Associação**. Este projeto é coordenado pelo Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin e a odontóloga Dra. Mara Paizan. Sua participação consiste em aceitar responder um questionário sobre dados pessoais e hábitos de vida e ser submetido a um exame de inspeção odontológica para verificação de periodontite. Você será atendido no ambulatório da FUNFARME e todas as medidas necessárias para o seu diagnóstico e tratamento serão realizados, independentemente da pesquisa. Sua Pressão Arterial (PA) será medida, assim como seu peso e cintura abdominal. Será colhido sangue da veia do braço para dosagem de glicemia, colesterol, função dos rins e prova de atividade inflamatória, exames que serão colhidos independentemente da pesquisa. Os riscos são mínimos e conhecidos, como discreta dor de picada de agulha e, às vezes, uma mancha arroxeadada que desaparece em poucos dias. No caso de anormalidades nos exames você será comunicado e orientado para o tratamento, se necessário.

Queremos deixar claro que o seu nome nunca será divulgado, nem a origem das informações que você nos fornecer. Durante a pesquisa você poderá tirar qualquer dúvida a respeito do trabalho e se necessário, entrar em contato com a Dra. Mara Paizan e o Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin, no telefone (17) 3201-5727, na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP. Você não terá nenhuma despesa com a pesquisa. Caso tenha questões sobre esse acordo ou alguma dúvida sobre seus direitos, você poderá ainda entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, pelo telefone (17) 3201.5700 (ramal 5813), com o Prof. Dr. Antônio Carlos Pires ou Prof. Dr. José Paulo Cipullo.

Nome do Sujeito da Pesquisa:.....

Endereço:.....
.....

RG:.....

Assinatura:.....

Pesquisador Responsável:.....

Data:...../...../.....