

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Odontologia
Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Área de Concentração em Clínica Odontológica – Ênfase em Periodontia



Dissertação

Perfil inflamatório de pacientes periodontais normotensos e hipertensos

Caroline Fernandes e Silva

Pelotas, 2019

Caroline Fernandes e Silva

Perfil inflamatório de pacientes periodontais normotensos e hipertensos

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Clínica Odontológica/Periodontia.

Orientador(a): Profa. Dra. Natália Marcumini Pola

Pelotas, 2019

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S586p Silva, Caroline Fernandes e

Perfil inflamatório de pacientes periodontais
normotensos e hipertensos / Caroline Fernandes e Silva ;
Natália Marcumini Pola, orientador. — Pelotas, 2019.
62 f.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação
em Clínica Odontológica - ênfase em Periodontia,
Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, 2019.

1. Doença periodontal. 2. Hipertensão arterial. 3. Pressão
arterial. 4. Prevalência. I. Pola, Natália Marcumini, orient. II.
Título.

Black : D64

Elaborada por Fabiano Domingues Malheiro CRB: 10/1955

Caroline Fernandes e Silva

Perfil inflamatório de pacientes periodontais normotensos e hipertensos

Dissertação aprovada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre em Clínica Odontológica – ênfase em Periodontia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas.

Banca examinadora:

Profa. Dra. Natália Marcumini Pola

Doutora em Odontologia – Periodontia - pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP/Araçatuba. (orientadora)

Profa. Dra. Máisa Casarin

Doutora em Ciências Odontológicas pela Universidade Federal de Santa Maria.

Profa. Dra. Natália de Campos Kajimoto

Doutora em Odontologia – Periodontia - pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP/Araçatuba.

Profa. Dra. Fernanda Faot

Doutora em Clínica Odontológica pela Universidade Estadual de Campinas. (suplente)

Prof. Dr. Fabricio Batistin Zanatta

Doutor em Odontologia pela Universidade Luterana do Brasil. (suplente)

Agradecimentos

À Universidade Federal de Pelotas e à Faculdade de Odontologia onde realizei toda a minha formação.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPel, seus professores e funcionários por contribuírem com a continuação dos meus estudos e pela oportunidade de realizar o mestrado em um programa de excelência.

À CAPES pelo apoio financeiro recebido através do fomento de bolsa ao longo dos dois anos de mestrado.

À minha orientadora Natália Marcumini Pola que me deu todo apoio necessário desde a graduação. Agradeço por todo acolhimento, aprendizado dentro e fora do meio acadêmico, pela confiança, amizade e por todo carinho.

Aos professores do núcleo de Periodontia da UFPel por todo conhecimento e dedicação, em especial aos professores Maísa Casarin e Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz pelo aprendizado, confiança e oportunidades que me proporcionaram ao longo do último ano.

Ao professor Wellington Luiz de Oliveira da Rosa pelo auxílio na realização e desenvolvimento do artigo.

As colegas de pós-graduação Samantha Rodrigues Xavier, Cinthia Studzinski e Catarina Cumerlato por toda amizade, apoio e pelos muitos momentos compartilhados.

Ao meu namorado Rodrigo por todo amor, compreensão e apoio ao longo de todas as etapas.

À minha família por todo exemplo de dedicação e esforço que me estimularam ao longo destes anos, em especial à minha mãe (Alayde) e minha irmã (Ane) pelo amor e paciência incondicionais.

Notas preliminares

A presente dissertação foi redigida segundo o Manual de Normas para Dissertações, Teses e Trabalhos Científicos da Universidade Federal de Pelotas de 2013, adotando o Nível de Descrição 4 – estrutura em Artigos, descrita no Apêndice D do manual. http://sisbi.ufpel.edu.br/arquivos/PDF/Manual_Normas_UFPel_trabalhos_academicos.pdf Acesso em: 20 de dezembro de 2018.

Resumo

SILVA, Caroline Fernandes. **Perfil inflamatório de pacientes periodontais normotensos e hipertensos**. 2019. 62f. Dissertação (Mestrado em Odontologia, Área de Concentração em Clínica Odontológica – Periodontia) - Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pelotas.

A doença periodontal (DP) é uma condição crônica, polimicrobiana e inflamatória dos tecidos periodontais associada à perda óssea alveolar progressiva. A severidade e consequente destruição dos tecidos periodontais é dependente de interações dinâmicas entre o desafio microbiano e a resposta imune-inflamatória do hospedeiro que podem ainda ser influenciadas por fatores de risco e adquiridos. A literatura aponta que alguns fatores de risco incluindo condições sistêmicas como diabetes, imunodeficiência, estresse e osteoporose são capazes de influenciar a manifestação e/ou progressão da doença. Atualmente já esta consolidada a relação existente entre a DP e o diabetes, assim como com algumas complicações cardiovasculares e a obesidade. Dentro deste contexto, evidências até o momento têm sido geralmente, mas não globalmente favoráveis à existência de associação entre a DP, pressão arterial (PA) e hipertensão. Considerando que ambas as condições representam grande prevalência e impacto na população, é imprescindível o desenvolvimento de estudos que permitam o conhecimento aprofundado desta relação, uma vez que a identificação de indivíduos com o maior risco para a severidade e progressão da DP, bem como para a hipertensão, é essencial para o uso de medidas clínicas preventivas e terapêuticas adequadas a estes pacientes.

Palavras-chave: doença periodontal; hipertensão arterial; pressão arterial; prevalência.

Abstract

SILVA, Caroline Fernandes. **Inflammatory profile of normotensive and hypertensive periodontal patients.** 2019. 62p. Dissertation (Master degreee in Dentistry, Dental Clinic – Periodontology) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pelotas.

Periodontal disease (PD) is a chronic, polymicrobial and inflammatory condition of periodontal tissues associated with progressive alveolar bone loss. The severity and consequent destruction of periodontal tissues are dependents on the dynamic interactions between the microbial challenge and the immune-inflammatory response of the host that can still be influenced by risk and acquired factors. The literature points out some risk factors including systemic conditions such as diabetes, immunodeficiency, stress and osteoporosis that are able to influence the manifestation and/or progression of the disease. Currently, the relationship between PD and diabetes, as well as some cardiovascular complications and obesity, is already consolidated. Within this context, evidences to date has been generally, but not overall favorable to an association between PD, blood pressure (BP) and hypertension. Considering that both conditions represent a high prevalence and impact in the population, it is imperative to develop studies that allow to know this relationship, since the identification of individuals with the highest risk for the severity and progression of PD as well as for hypertension is essential for the use of appropriate preventive and therapeutic clinical measures for this patients.

Keywords: periodontal disease; hypertension; blood pressure; prevalence.

Lista de Abreviaturas e siglas

DP - Doença periodontal

FG - Fluido gengival

H-DP - Grupo hipertensos com doença periodontal

IG - Índice gengival

IL - Interleucinas

IP - Índice de placa

JCE - Junção cimento-esmalte

MMPs - Metaloproteinases de matriz

N-DP - Grupo normotenso com doença periodontal

NIC - Nível de inserção clínica

PA - Pressão arterial

PCR - Proteína C-Reativa

PS - Profundidade de sondagem

SHR - Ratos espontaneamente hipertensos

SS - Sangramento à sondagem

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

Sumário

1. Introdução.....	10
2. Projeto de pesquisa	13
3. Relatório do trabalho de campo.....	25
4. Artigo.....	27
5. Considerações finais.....	50
Referências.....	51
Anexos.....	57
Anexo 1 - Parecer Consubstanciado CEP	58
Anexo 2 - MOOSE Checklist.....	61

1. Introdução

A periodontite é uma condição inflamatória crônica induzida por interações dinâmicas entre a microbiota patogênica presente no biofilme dental e a resposta imune de um hospedeiro suscetível que, se não tratadas, podem levar a destruição progressiva do suporte ósseo e até a perda dental (LÖE; THEILADE; JENSEN, 1965; NISHIHARA; KOSEKI, 2004). Acomete aproximadamente mais de 50% da população em geral (TSIOUFIS et al., 2011), sendo considerada um problema de saúde principalmente nos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos (PETERSEN et al., 2012; BOTERO et al., 2015). Acredita-se que 5 a 20% da população mundial apresenta a forma severa da doença enquanto que as formas leve e moderada afetam a maioria dos adultos (DYE, 2012; PETERSEN & OGAWA, 2012; KASSEBAUM et al., 2014; WHO, 2014).

Com relação a etiopatogênese da doença, torna-se importante relatar que a DP pode ser influenciada por uma série de fatores e indicadores de risco, incluindo condições sistêmicas como diabetes, imunodeficiência, estresse, obesidade e osteoporose (KORNMAN et al., 1997; PAGE, 1998; GARCIA et al., 2001; JIN et al., 2004; PIHLSTROM et al., 2005; GENCO & BORGNACKE, 2013; EBERSOLE et al., 2013). Dentro deste contexto, evidências atuais têm sido favoráveis a existência de uma provável associação entre a DP, pressão arterial (PA) e a hipertensão (HUJOEL et al., 2000; ANGELI et al., 2003; HOLMLUND et al., 2006; DESVARIEUX et al., 2010; TSAKOS et al., 2010; FRANEK et al., 2010; TSIOUFIS et al., 2011; MARTIN-CABEZAS et al., 2016).

De acordo com as atuais diretrizes para a Prevenção, Detecção, Avaliação e Gerenciamento da Pressão Alta em Adultos (WHELTON, et al., 2018), a hipertensão é uma condição clínica multifatorial caracterizada pela PA elevada, onde a pressão sistólica é igual ou superior a 130 mmHg ou a pressão

diastólica é igual ou superior a 80 mmHg. A hipertensão é relatada como fator causal de aproximadamente 51% das mortes por acidente vascular cerebral e 45% das mortes por doenças arteriais coronarianas no mundo (WHO, 2011; LAWES et al., 2008; WHO, 2014 FOROUZANFAR, et al. 2017). Segundo a Organização Mundial da Saúde, a condição de hipertensão é considerada como um fator de risco responsável por aumentar a mortalidade e morbidade do indivíduo (WHO, 2014). Atualmente tem sido sugerido que a elevação da pressão arterial sistólica pode ser um impactante fator de risco para mortalidade, mesmo quando comparado a condições de fumo e obesidade (FOROUZANFAR, et al. 2016).

No Brasil, um estudo realizado pelo Ministério da Saúde revelou que a prevalência da hipertensão aumentou de 21,5% em 2006 para 24,3% em 2012 (BRASIL, 2012). Atualmente estima-se que mais de 30 milhões de brasileiros possuem hipertensão arterial (BRASIL, 2015). Um trabalho recente avaliou a prevalência de hipertensão e fatores associados a ela em todas as capitais do país e no Distrito Federal. Dentre os principais resultados se destacam a prevalência de 24,1% de hipertensão associada a fatores como nível de escolaridade, fumo, obesidade e diabetes (MALTA, et al., 2017). A etiologia da hipertensão arterial é considerada em grande parte indefinida, multifatorial e complexa. Cerca de 90% dos pacientes são considerados hipertensos primários ou essenciais, enquanto que os demais apresentam hipertensão secundária, resultante de doenças do parênquima renal, doenças vasculares e lesões das glândulas adrenais (YE, et al., 2000). Além disso, fatores relacionados aos hábitos diários como fumo, álcool e alimentação também podem contribuir para a ocorrência da hipertensão (KAWABATA et al., 2015).

Alterações em sistemas reguladores da PA, como o sistema nervoso central e periférico, sistema renina-angiotensina-aldosterona e rins, também têm sido investigadas como possíveis causas desta condição (SINGH et al., 2010). Outros estudos relatam a contribuição de mecanismos inflamatórios e substâncias vasoativas relacionadas ao endotélio na elevação crônica da PA, sugerindo que estados inflamatórios crônicos também possam atuar no desenvolvimento da hipertensão (BOOS & LIP, 2006; ANDROULAKIS et al., 2009; KAWABATA et al., 2015). Sendo assim, a DP poderia desempenhar um

importante papel como um possível fator desencadeador da elevação da PA (MARTIN-CABEZAS et al., 2016).

Pensando-se em uma via de associação dupla, alguns estudos relatam que alterações na saúde sistêmica do indivíduo podem ocasionar ou agravar a destruição tecidual periodontal (PETERSEN & BAEHNI, 2012; TONETTI & VAN DYKE et al., 2013; CHAPPLE & GENCO et al., 2013). A influência de condições como o diabetes e obesidade na progressão da DP tem sido relatada em revisões recentes (CHAPPLE & GENCO et al., 2013; NASCIMENTO et al., 2015; KELLER et al., 2015). De forma semelhante, alterações na resposta inflamatória sistêmica em reação à periodontite têm sido sugeridas como um elo entre a DP, aterosclerose e seus efeitos cardiovasculares (HOLMLUND et al., 2006; SANZ et al., 2010; TONETTI & VAN DYKE et al., 2013).

Evidências têm apontado a influência da hipertensão na qualidade de vida e na saúde oral do indivíduo (LEE, et al., 2013). Além disso, estudos experimentais e epidemiológicos demonstraram uma correlação entre a hipertensão e a manutenção dos dentes, relacionando ao potencial dano da inflamação sistêmica na densidade e qualidade ósseas (MANRIQUE et al., 2012). É importante ressaltar que as evidências atualmente disponíveis não são capazes de identificar qual a direção da via de associação das duas condições e por isso uma via de mão dupla não pode ser descartada. Estudos experimentais e clínicos que avaliem a condição inflamatória periodontal frente a hipertensão ainda são escassos na literatura atual (LEITE et al., 2005; BONATO et al., 2012). Estudos que permitam o conhecimento aprofundado desta provável associação são imprescindíveis, uma vez que a identificação de indivíduos com o maior risco para a severidade e progressão da DP bem como para a hipertensão é essencial para o uso de medidas clínicas preventivas e terapêuticas adequadas.

2. Projeto de pesquisa

2.1 Introdução

A doença periodontal (DP) é uma inflamação crônica dos tecidos periodontais associada à perda óssea alveolar progressiva (YUAN et al., 2011). Tem sido relatada estar presente em mais de 50% da população em geral (TSIOUFIS et al., 2011), sendo considerada um problema de saúde principalmente nos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos (PETERSEN et al., 2012; BOTERO et al., 2015). Acredita-se que 5 a 20% da população mundial apresenta a forma severa da doença enquanto que as formas leve e moderada afetam a maioria dos adultos (DYE, 2012; PETERSEN & OGAWA, 2012; KASSEBAUM et al., 2014; WHO, 2014). A severidade e consequente destruição dos tecidos periodontais é dependente de interações dinâmicas entre o desafio microbiano e a resposta imunológica do hospedeiro (LOOS, 2005). Citocinas e quimiocinas presentes na circulação sanguínea e nos tecidos distantes do sítio de inflamação periodontal, como interleucinas (IL), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e metaloproteinases de matriz (MMPs) estão envolvidos nesta interação, podendo se apresentar alterados frente a algumas condições (GEMMELL et al., 1997; PAGE et al., 1997; LOOS, 2005; GRAVES, 2008; BARTOLD et al., 2010).

No contexto de etiopatogênese da doença, torna-se importante relatar que a DP pode ser influenciada por uma série de fatores de risco, incluindo condições sistêmicas como diabetes, imunodeficiência, estresse, hipertensão e osteoporose (KORNMAN et al., 1997; PAGE, 1998; GARCIA et al., 2001; JIN et al., 2004; PIHLSTROM et al., 2005; GENCO & BORGNAKKE, 2013; EBERSOLE et al., 2013). Evidências relatadas até o momento têm sido geralmente, mas não globalmente favoráveis a existência de uma associação entre a DP, pressão arterial (PA) e a hipertensão (HUJOEL et al., 2000; ANGELI et al., 2003; HOLMLUND et al., 2006; DESVARIEUX et al., 2010; TSAKOS et al., 2010; FRANEK et al., 2010; TSIOUFIS et al., 2011; MARTIN-CABEZAS et al., 2016).

De acordo com as “Diretrizes para o manejo da Hipertensão Arterial”, propostas pelas Sociedade Europeia de Hipertensão e Sociedade Europeia de

Cardiologia (*ESH, ESC* 2013), de 30 a 45% da população mundial é afetada pela hipertensão, e um aumento da prevalência da condição é observado conforme o envelhecimento do indivíduo (*CHRISTIAENS & NILSSON*, 2013). A hipertensão é relatada como fator causal de aproximadamente 51% das mortes por acidente vascular cerebral e 45% das mortes por doenças arteriais coronarianas no mundo (*WHO*, 2011; *LAWES et al.*, 2008; *WHO*, 2014). Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2008 cerca de 40% da população adulta com 25 anos ou mais apresentava hipertensão arterial. O número de indivíduos hipertensos subiu de 600 milhões em 1980 para 1 bilhão em 2008 (*WHO*, 2011). Além disso, a condição de hipertensão é considerada como um fator de risco responsável por aumentar a mortalidade e morbidade do indivíduo (*WHO*, 2014).

No Brasil, um estudo realizado pelo Ministério da Saúde revelou que a prevalência da hipertensão aumentou de 21,5% em 2006 para 24,3% em 2012 (*BRASIL*, 2012). Atualmente estima-se que mais de 30 milhões de brasileiros possuem hipertensão arterial (*BRASIL*, 2015). A etiologia da hipertensão arterial é considerada em grande parte indefinida, multifatorial e complexa. Cerca de 90% dos pacientes são considerados hipertensos primários ou essenciais, enquanto que os demais apresentam hipertensão secundária, resultante de doenças do parênquima renal, doenças vasculares e lesões das glândulas adrenais (*YE, et al.*, 2000). Além disso, fatores relacionados aos hábitos diários como fumo, álcool e alimentação também podem contribuir para a ocorrência da hipertensão (*KAWABATA et al.*, 2015).

Alterações em sistemas reguladores da PA, como o sistema nervoso central e periférico, sistema renina-angiotensina-aldosterona e rins, também têm sido investigadas como possíveis causas desta condição (*SINGH et al.*, 2010). Outros estudos relatam a contribuição de mecanismos inflamatórios e substâncias vasoativas relacionadas ao endotélio na elevação crônica da PA, sugerindo que estados inflamatórios crônicos também possam atuar no desenvolvimento da hipertensão (*BOOS & LIP*, 2006; *ANDROULAKIS et al.*, 2009; *KAWABATA et al.*, 2015). Sendo assim, a DP poderia desempenhar um importante papel como um possível fator desencadeador da elevação da PA (*MARTIN-CABEZAS et al.*, 2016).

Pensando-se em uma via de associação dupla, alguns estudos relatam que alterações na saúde sistêmica do indivíduo podem ocasionar ou agravar a destruição tecidual periodontal (PETERSEN & BAEHNI, 2012; TONETTI & VAN DYKE et al., 2013; CHAPPLE & GENCO et al., 2013). A influência de condições como o diabetes e obesidade na progressão da DP tem sido relatada em revisões recentes (CHAPPLE & GENCO et al., 2013; NASCIMENTO et al., 2015; KELLER et al., 2015). De forma semelhante, alterações na resposta inflamatória sistêmica em reação à periodontite tem sido sugerida como um elo entre a DP, aterosclerose e seus efeitos cardiovasculares (HOLMLUND et al., 2006; SANZ et al., 2010; TONETTI & VAN DYKE et al., 2013). Desta forma, na procura de respostas a questões críticas relacionadas a fisiologia das interações hospedeiro-parasita nas DPs, pesquisadores podem propor novos achados referentes a patogênese dos distúrbios sistêmicos e vice-versa.

As vias de associação da DP e hipertensão podem ser indiretas, como por exemplo o compartilhamento de fatores de risco, e também diretas através de ramificações sistêmicas adversas como uma “inflamação generalizada” (NAKAJIMA & YAMAZAKI, 2009; SANZ et al., 2010). Considerando que a liberação de citocinas pró-inflamatórias e suas conseqüentes sequelas são características do processo de destruição progressiva da DP (EL-SHINNAWI & SOORY, 2013), a disseminação destes componentes infecciosos e inflamatórios do periodonto através da corrente sanguínea, sistema imunológico ou metabolismo de glicose e lipídeos pode contribuir para um estado de inflamação generalizada (TSIOUFIS et al., 2011).

A avaliação de indicadores sistêmicos também demonstra essa associação. O fibrinogênio, um marcador inflamatório (FEY & FULLER, 1987; EBERSOLE & CAPELLI, 2000), bem como a interleucina 6 (IL-6), que é o maior iniciador da resposta de fase aguda modulada pelos hepatócitos (CALABRÓ et al., 2003), têm sido considerados avaliadores gerais de risco das doenças cardiovasculares (LUC et al., 2003; CAÚLA et al., 2014). Estudos relatam níveis mais elevados de fibrinogênio em pacientes com DP, sugerindo um aumento do seu estado coagulante (SCHWAHN et al., 2004; LOOS, 2005; BIZZARRO et al., 2007). Os valores de IL-6 também são aumentados em

pacientes com DP (VIDAL et al., 2009; TSIOUFIS et al., 2011; CAÚLA et al., 2014), e correlacionados com a severidade da doença (LOOS et al., 2000; BUHLIN et al., 2003, JOSHIPURA et al., 2004). De forma similar, os níveis de Proteína C- Reativa (PCR), um mediador ligado ao desenvolvimento da hipertensão (SESSO et al., 2003), têm se apresentado moderadamente elevados em pacientes com periodontite (SLADE et al., 2003; PARASKEVAS et al., 2008).

Um importante fator a ser considerado nesta via de associação é que a elevação da PA poderia afetar a membrana dos vasos sanguíneos periodontais, induzindo o mal funcionamento de pequenas artérias, e promovendo sangramento gengival e alteração no suporte alveolar (LEITE et al., 2005; FORD et al., 2007; TSIOUFIS et al., 2011). Neste cenário, os padrões inflamatórios da resposta tecidual poderiam também apresentar-se alterados na presença da hipertensão. Um estudo experimental demonstrou que ratos espontaneamente hipertensos (SHR) apresentaram um aumento no recrutamento de neutrófilos no tecido gengival quando comparados aos ratos normotensos (BONATO et al., 2012). Na presença da DP induzida, os animais SHR apresentaram ainda aumento nos níveis de TNF- α e de CXCL2, citocinas relacionadas à atividade neutrofílica, e uma leve tendência ao aumento de CXCL5 no tecido gengival, um mediador químico para neutrófilos e um potente fator angiogênico (KOCH et al., 1992, 2001). Os autores desse estudo concluíram que a hipertensão pareceu favorecer o processo inflamatório, o qual se tornou potencializado na presença da DP induzida.

Estudos experimentais e clínicos que avaliem a condição inflamatória periodontal frente a hipertensão ainda são escassos na literatura atual (LEITE et al., 2005; BONATO et al., 2012). Importante considerar que a identificação de indivíduos com o maior risco para a severidade e progressão da DP bem como para a hipertensão é essencial para o uso de medidas clínicas preventivas e terapêuticas adequadas. Reconhecendo a possível via de mão dupla da associação destas doenças, a avaliação de citocinas inflamatórias no sítio infectado pela DP, bem como dos indicadores sistêmicos relacionados a hipertensão poderia facilitar a compreensão de todo este processo. Sendo assim, o objetivo deste estudo é avaliar de forma acurada, as possíveis

associações biológicas entre a periodontite e a hipertensão, caracterizando o perfil inflamatório de pacientes hipertensos com DP.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo Geral

Caracterizar a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias em pacientes periodontais hipertensos e normotensos.

2.2.2 Objetivos Específicos

- Investigar os níveis plasmáticos de Proteína C-reativa (PCR) e fibrinogênio em pacientes normotensos e hipertensos com DP por meio de exames hematológicos;
- Investigar o perfil de produção de IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 e TNF- α no fluido gengival (FG) de pacientes normotensos e hipertensos com DP por meio de ensaio imunoenzimático.

2.3 Hipóteses

A hipótese testada é de que os níveis de citocinas inflamatórias no FG e os de PCR e fibrinogênio no plasma sanguíneo sejam maiores nos pacientes hipertensos com DP.

A hipótese alternativa é de que não haja relação entre os níveis de citocinas inflamatórias no FG e os de PCR e fibrinogênio no plasma nos pacientes hipertensos com DP.

2.4 Materiais e métodos

2.4.1 Tipo de estudo

Este estudo será conduzido como um estudo transversal com grupo comparação pareado para idade e sexo. As diretrizes propostas no

STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology checklist (STROBE; von Elm et al. 2008) servem como referência para o delineamento deste estudo.

2.4.2 Aspectos éticos

O estudo será realizado em indivíduos que buscarem por atendimento na Faculdade de Odontologia (FO) e no Centro de Pesquisa em Saúde Dr. Amilcar Gigante, da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Todos os indivíduos serão convidados a participar e informados sobre os objetivos do estudo, riscos e benefícios, e como se dará a sua participação. Concordado em participar, o sujeito deverá assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O protocolo de pesquisa que contempla este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMED-UFPel (1.043.441 – Anexo 1).

2.4.3 Seleção da amostra

2.4.3.1 Cálculo amostral

O cálculo da amostra foi baseado em estudos clínicos prévios (RIVAS-TUMANYAN et al. 2013) com objetivo de comparar o perfil inflamatório de pacientes normotensos e hipertensos com DP (CHAPARRO et al., 2013; HIGASHI et al., 2008). Sendo assim, utilizando a Odds Ratio reportada de 2,80, uma prevalência de 50% de periodontite na população geral (pior cenário), e se objetivando um poder de 80%, a um nível de significância de 5%, o tamanho da amostra calculado foi de 65 participantes para cada grupo (caso e comparação), totalizando 130 participantes.

2.4.3.2 Grupo Experimental e Critérios de Inclusão

Os pacientes selecionados e que concordarem em participar do estudo, passarão por uma breve entrevista dialogada e exame físico de aferição da PA, peso (balança digital – G-Life Slim, G-Life Ltda., São Paulo, SP, Brasil), circunferência abdominal (fita métrica), altura e glicose ao acaso (Freedom Lite, Abbot Ltda., São Paulo, SP, Brasil) afim de confirmar sua elegibilidade à

pesquisa. Os participantes selecionados serão divididos em dois grupos: Grupo H-DP (Hipertensos com doença periodontal) (n=65), e Grupo N-DP (Normotenso com doença periodontal) (n=65).

Os critérios adotados para inclusão dos pacientes H-DP neste estudo serão:

- Apresentar idade entre 35 e 70 anos, sem distinção de gênero;
- Apresentar, no mínimo, 14 dentes permanentes;
- Ter diagnóstico de hipertensão arterial, segundo CHOBANIAN et al. 2003 (Quadro 1), e fazer uso de medicamentos anti-hipertensivos.

Quadro 1. Critérios de diagnóstico de Hipertensão Arterial.

Classificação	Pressão sistólica arterial		Pressão diastólica arterial
Normal	< 120 mmHg	E	< 80 mmHg
Pré-hipertensão	120 – 139 mmHg	OU	80 – 90 mmHg
Hipertensão			
Estágio 1	140 – 159 mmHg	OU	90 – 99 mmHg
Estágio 2	≥ 160 mmHg	OU	≥ 100 mmHg

Fonte: Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension. 2003;42:1206–1252.

Não serão incluídos os pacientes que apresentarem os seguintes critérios:

- Pacientes autodeclarados hipertensos, que apresentarem pressão arterial (PA) aferida acima de 140/90 mmHg e que relatarem não fazer uso de medicamentos para o controle da PA, que apresentarem pré-hipertensão, e/ou histórico de acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio;
- Pacientes tabagistas, obesos, diabéticos, com síndrome metabólica ou doenças autoimunes;
- Pacientes gestantes;
- Pacientes que tenham feito uso de antibióticos, anti-inflamatórios, anti-depressivos, imunoestimuladores ou imunossupressores nos últimos 3 meses;

- Pacientes que receberam tratamento periodontal nos últimos 12 meses;
- Pacientes que fazem uso de aparelho ortodôntico fixo.

Os pacientes do grupo N-DP deverão obedecer aos mesmos critérios de elegibilidade, à exceção do diagnóstico de hipertensão. Tais indivíduos serão, ainda, selecionados de forma a serem pareados quanto à idade e gênero com os pacientes do grupo H-DP já incluídos.

2.4.4 Coleta de dados

A sequência das coletas de dados se dará da seguinte forma:

- 1º. Dia: Convite ao estudo, confirmação da elegibilidade (breve entrevista e exames físicos – aferição da PA, peso, circunferência abdominal, altura, glicose ao acaso), assinatura do TCLE, anamnese completa, e instruções sobre o retorno (agendamento do dia, e necessidade de jejum de 12 horas).
- 2º. Dia: Coleta sanguínea e exame clínico periodontal.
- 3º. Dia: Coleta das amostras do FG.

2.4.4.1 Avaliação da pressão arterial

A PA será aferida com os pacientes na posição sentada, após 5 minutos de repouso. Será utilizado para esta aferição um medidor digital (HEM-7113, OMRON, São Paulo, SP, Brasil). Os pacientes normotensos serão considerados aqueles que apresentarem pressão sistólica ≤ 120 mmHg e diastólica ≤ 80 mmHg. Os pacientes hipertensos serão considerados aqueles que apresentarem pressão sistólica ≥ 140 mmHg e diastólica ≥ 90 mmHg. Pacientes hipertensos descompensados serão considerados aqueles que se autodeclararem hipertensos e/ou que apresentarem PA aferida acima de 140/90 mmHg e que relatarem não fazer uso de medicamentos para o controle da PA. Os pacientes identificados com PA elevada, que não tenham apresentado histórico prévio, e os pacientes hipertensos descompensados serão encaminhados para uma referência médica para avaliação cardiológica e não serão incluídos na pesquisa neste momento.

2.4.4.2 Anamnese

Esta etapa do exame será constituída pela aplicação de um questionário para investigação das condições de saúde odontológica e geral dos indivíduos selecionados, bem como levantamento de dados demográficos, comportamentais e socioeconômicos. Nesta etapa também, serão buscadas informações detalhadas sobre a condição sistêmica dos pacientes hipertensos, bem como sobre os medicamentos utilizados. Se necessários, exames médicos anteriores serão solicitados aos pacientes.

2.4.4.3 Coleta de sangue

A coleta de sangue será realizada com os pacientes na condição de jejum de 12 horas, portanto, após a anamnese inicial. As coletas de sangue serão realizadas e as amostras obtidas serão processadas para avaliação dos níveis plasmáticos de PCR e fibrinogênio. Estas amostras serão coletadas por um enfermeiro, armazenadas em isopor com gelo até o envio ao laboratório (ao final do dia), onde serão processadas por um hematologista.

2.4.4.4 Coleta do fluído gengival

Para coleta de amostra do FG serão selecionados quatro dentes e dois sítios por dente, de acordo com a maior PS. A placa supragengival desses elementos será removida e os sítios serão cuidadosamente secos com jatos de ar, sendo posteriormente isolados com roletes de algodão estéreis. As amostras do FG serão obtidas com a utilização de cones de papel absorvente número 35 (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Suíça). As pontas serão inseridas junto à margem do sulco gengival, permanecendo por um período de 30 segundos. Posteriormente, as mesmas serão colocadas em microtubos esterilizados, os quais permanecerão armazenados a uma temperatura de -80°C.

Será determinado o valor de proteína total de cada amostra por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA), utilizando-se kits comercialmente disponíveis (DCTM Protein Assay, Bio-Rad Laboratories, Inc., Berkeley, CA, EUA), conforme as instruções do fabricante. Citocinas pró e anti-inflamatórias relacionadas ao desenvolvimento da DP (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 e TNF- α) serão

avaliadas com uso de espectrofotômetro a 650nm (TP-Reader, ThermoPlate®, Brasil) e os valores serão expressos em ng/dL.

2.4.4.5 Treinamento e calibragem dos examinadores

Os exames clínicos periodontais serão conduzidos por dois examinadores treinados (para aferições de IP, IG, SS, lesões de furca) e calibrados (para aferições da PS e NIC). A calibragem será realizada previamente ao início do estudo, em aproximadamente 10% da amostra, por meio de exames repetidos de PS e NIC, com intervalos de no mínimo 1 hora entre estes. Durante o estudo, também estará prevista a calibragem, em 5% da amostra. A reprodutibilidade dos exames será verificação pelo teste do coeficiente de Kappa ponderado (+-1mm) e Coeficiente de Correlação Intra-Classe.

2.4.4.6 Exame clínico periodontal

O exame periodontal compreenderá os seguintes indicadores:

- Índice de Placa (IP): será utilizado o Índice de Placa de Silness & Løe (1964). O Índice de Placa Visível (IPV), de Ainamo e Bay (1975) será derivado do somatório de escores 0 +1 = placa não visível, e 2+3 = placa visível;
- Índice Gengival (IG): será utilizado o Índice Gengival de Løe (1967). O Índice de Sangramento Gengival (ISG) será derivado do somatório de escores 0+1 = ausência de sangramento, e 2+3 = sangramento gengival;
- Profundidade de sondagem (PS): corresponderá à distância da margem gengival até o fundo da bolsa periodontal, arredondando-se para o milímetro inteiro mais próximo;
- Sangramento à sondagem (SS): o sangramento será avaliado após 60s da inserção da sonda periodontal para medida da profundidade de sondagem, de forma dicotômica, como ausente ou presente;
- Nível de inserção clínica (NIC): corresponderá à distância entre a junção cemento-esmalte (JCE) e o ponto mais apical da bolsa periodontal, arredondando-se para o milímetro inteiro mais próximo;
- Grau de envolvimento de furca: a classificação será baseada na quantidade de destruição periodontal na direção horizontal presente na área

2.6 Orçamento

Material	Descrição	Quantidade	Valor	Total
Biossegurança e consumo				
	Barreiras	03 rolos	R\$ 15,94 (100m)	R\$ 47,82
	Campos descartáveis	03 pacotes	R\$ 17,90 (100 un.)	R\$ 53,70
	Saquinho de sacolé	04 pacotes	R\$ 3,50 (100 un.)	R\$ 14,00
	Canudo plástico	02 pacotes	R\$ 2,50 (80 un.)	R\$ 5,00
	Luvas de procedimento	04 pacotes	R\$ 21,90 (100 un.)	R\$ 87,60
	Sugador	04 pacotes	R\$ 2,89 (40 un.)	R\$ 11,56
Sub-total				R\$ 219,68
Exame periodontal (custeio)				
	Espelho bucal	20 unidades	R\$ 10,85 (un.)	R\$ 217,00
	Pinça	20 unidades	R\$ 11,45 (un.)	R\$ 229,00
	Sonda Milimetrada	20 unidades	R\$ 25,00 (un.)	R\$ 500,00
Sub-total				R\$ 946,00
Escritório				
	Canetas esferográficas	10 unidades	R\$ 2,00 (un.)	R\$ 20,00
	Cópias (fichas)	2000 unidades	R\$ 00,15 (un.)	R\$ 300,00
Sub-total				R\$ 320,00
Coleta sanguínea e Análise laboratorial (custeio)				
	Kit 20 selos ópticos	2 unidade	R\$ 340,00 (un.)	R\$ 680,00
	Ponteiras	4 sacos	R\$ 50,00 (1000 un.)	R\$ 200,00
Sub-total				R\$ 4.346,36
Materiais para avaliação dos marcadores inflamatórios				
Materiais para coleta de amostra do fluido gengival				R\$ 1.398,64
Materiais para dosagem de citocinas inflamatórias				R\$ 10.982,60
Sub-total				R\$ 12.381,24
TOTAL				R\$ 16.727,60

3. Relatório do trabalho de campo

O projeto descrito acima foi contemplado com financiamento pelo edital Programa Primeiros Projetos da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e está registrado sobre o número de processo: 16/2551-0000 186-3. O estudo clínico deste projeto ainda se encontra em fase de inclusão de pacientes e terá continuidade. Atualmente já foram entrevistados 146 pacientes, sendo que foram incluídos 36 pacientes no grupo caso e 24 pacientes no grupo comparação. Todos os pacientes incluídos já realizaram exame de sangue e coleta fluido gengival. É importante relatar que este projeto está sendo desenvolvido em conjunto com o Centro de Diabetes e Hipertensão da Faculdade de Medicina da UFPel, estrutura localizada no Centro de Pesquisas em Saúde Dr. Amílcar Gigante, e tem atendido a demanda das necessidades curativas e preventivas periodontais dos pacientes atendidos neste centro de referência, e que não tinham até então acesso a este serviço. No início do desenvolvimento deste projeto (Janeiro/2018) supunha-se que a parceria com o Centro fosse contribuir com a inclusão da maioria dos pacientes casos. Contudo, após realização de levantamento dos prontuários e de entrevistas, foi possível observar que grande parte dos pacientes que realizavam acompanhamento clínico no Centro não preenchiam os requisitos dos critérios de inclusão propostos no projeto. Isto se deu principalmente pelo fato de que estes pacientes apresentam outros comprometimentos sistêmicos além da hipertensão, sendo os mais comuns o diabetes mellitus tipo 2, obesidade, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença renal crônica. Ao todo, foram avaliados 175 prontuários de pacientes hipertensos possivelmente elegíveis. Destes, 62 pacientes possuíam Diabetes Mellitus tipo II, 26 apresentavam algum tipo de comprometimento cardíaco como insuficiência cardíaca e histórico recente de infarto agudo do miocárdio e 9 pacientes com insuficiência renal crônica. Ao todo, 65,14% dos prontuários avaliados não puderam ser incluídos por apresentarem algum comprometimento importante além da hipertensão. Dos 61 prontuários que foram contatados via telefone e convidados a participar da pesquisa, 32 relataram não ter interesse em participar, 7 informaram não possuir mais dentes e o restante aceitou participar da entrevista. A partir disto,

entendeu-se a necessidade de buscar outras formas de incluir os participantes a fim de obter o total da amostra. Com a intenção de controlar o risco de viés de seleção e amostra de conveniência, optou-se por não incluir pacientes do serviço de triagem da Faculdade de Odontologia visto que o fato destes pacientes estarem procurando por tratamento já indica a presença de algum problema odontológico. Atualmente o projeto de pesquisa tem sido divulgado em redes sociais com algumas informações básicas relacionadas aos critérios de inclusão e esta ferramenta tem auxiliado na inclusão de novos pacientes.

Conforme foram sendo encontradas dificuldades com relação a inclusão dos pacientes no estudo, optou-se por desenvolver uma revisão sistemática e meta-análise paralelamente a ele. Considerando que tanto a hipertensão quanto a doença periodontal são condições bastante presentes na população, esta revisão teve o objetivo de avaliar a prevalência de doença periodontal em pacientes hipertensos e será apresentada neste trabalho.

4 Artigo¹

Periodontal disease prevalence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis

Caroline Fernandes e Silva^(a); Luiza de Souza Teixeira^(b); Caril Constante Ferreira do Amaral^(c); Patrícia Daniela Melchioris Angst^(d); Wellington Luiz de Oliveira da Rosa^(e); Natália Marcumini Pola^(e)

- (a) Postgraduate Program in Dentistry, Federal University Pelotas, Pelotas, Brazil.
- (b) Undergraduate Program in Dentistry, Federal University Pelotas, Pelotas, Brazil.
- (c) Postgraduate Program in Biochemistry and Bioprospecting, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.
- (d) Department of Periodontology, Federal University Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
- (e) Department of Restorative Dentistry, Federal University Pelotas, Pelotas, Brazil.
- (f) Department of Semiology and Clinic, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.

Corresponding author:

Natália M. Pola. Gonçalves Chaves Street, 457. Postal Code: 96015-560 – Pelotas/RS – Brazil.
e-mail: nataliampola@gmail.com
Phone: +55 53 981144334

¹Artigo formatado segundo as normas do periódico *Community Dentistry and Oral Epidemiology*

Abstract

Objectives: This study systematically reviewed the literature to evaluate the prevalence of periodontal disease in hypertensive patients. **Methods:** The Pubmed via Medline, ISI Web of Science, Scopus and grey literature were searched up to June 2018 by two reviewers independently. The overall proportion and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated using a fixed and random effect model in software R (Version 3.4.2, General Public License). Subgroup analyzes were performed for moderate and severe periodontitis. **Results:** In total, 2084 studies were identified in all databases. Ten studies were included in the qualitative analysis, and nine studies were included in the meta-analysis. A total of 63561 subjects were evaluated considering all included studies. The overall prevalence analysis considering fixed and random effect models showed a prevalence of 48% [95% CI 48-49%] and 60% [95% CI 51-68%] of periodontitis in hypertensive patients respectively. In the subgroup analyzes, the prevalence of moderate periodontitis was 33% [95% CI 30-36%] and 34% [95% CI 12-66%], and severe periodontitis was 37% [95% CI 33-41%] and 21% [95% CI 7-50%], respectively for fixed and random effect models. **Conclusions:** It can be concluded that hypertensive patients present a high prevalence of periodontitis, strategic plans in halth are necessary to reduce the prevalence of periodontal diseases and hypertension.

Keywords: periodontitis; hypertension; blood pressure; prevalence; oral health.

1 Introduction

Periodontal disease (PD) is a chronic infect-inflammatory condition that affects the supporting structures of the teeth, including the periodontal ligament, cementum and the alveolar bone, and it has been documented to insult over 50% of the general population (1). It is more prevalent in males, more incident at age 40 and about 11% of the world's population is affected by its severe form (2). Studies reported that some factors have a two-way relationship with PD including systemic conditions such as diabetes, obesity, immunodeficiency, hypertension and osteoporosis (3-9). Evidence to date has been generally but not globally favorable to the existence of an association between PD, blood pressure and hypertension (10-15).

Arterial Hypertension (AH) is a multifactorial clinical condition characterized by elevated blood pressure, which is equal to or greater than 130 mmHg for systolic pressure or 80 mmHg for diastolic pressure (16). It is also highly prevalent, affect about 30% of adults and is a major cause of cardiovascular morbidity and mortality (1, 11, 12, 17-19). Recently it has been reported a relationship between circulating levels of some inflammatory markers and incidence of AH (20-23). This systemic inflammatory process, resulting from endothelial dysfunction, can be considered the initial step in the development of hypertension and atherosclerosis, and even could also lead to changes in the periodontium. On the other hand, higher levels of C-reactive protein (CRP), interleukin and fibrinogen in patients with PD suggests that these inflammatory markers reaching the systemic circulation could also contribute to increase the inflammatory burden of patients, playing a role in increasing the blood pressure (24-26). There is evidence that levels of CRP, interleukin-6 and fibrinogen have decreased in patients with severe chronic periodontitis who undergo periodontal therapy (27). Considering a reverse causality, AH can affect periodontal tissue vessels, inducing malfunction of small arterioles and gingival bleeding, promoting changes in the support periodontal tissues (1, 28, 29).

In this context, it is important that the dental surgeon be aware of the characteristics of hypertension, as well as of its complications in the patient with periodontal impairment, so that it can develop adequate prevention and treatment strategies. Epidemiological studies that have evaluated the relationship between PD and AH have varied in some methodological parameters such as sample size, quality of data collection, clinical measures of PD and blood pressure, or diagnostic methods of these conditions (1, 14). Consequently, some studies support a positive association between these conditions (12, 14, 30-32), while others did not observe this association (33, 34). Furthermore, studies have evaluated the prevalence of periodontal disease in hypertensive patients only in specific populations and according different criteria, and up to date no study evaluated the overall prevalence of PD in hypertensive patients considering all data available worldwide. Therefore, the objective of this study was to evaluate the prevalence of periodontal disease in hypertensive patients by means of systematic review and meta-analysis.

2 Methods

This systematic review was conducted using a pre-established protocol in according with MOOSE (Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology) Checklist (35) and was register in the PROSPERO prospective register of systematic reviews (CRD42018089327).

The protocol of this review was focused on the following question: What is the most prevalent periodontal clinical condition in hypertensive patients?

The inclusion criteria were: case-control studies and cross-sectional studies performed in humans that evaluated periodontal condition and hypertension; studies with well-defined diagnostic criteria for hypertension and periodontal disease; studies with adolescent and adult patients. The exclusion criteria were: in vitro studies, non-original studies, letters to the editor, review articles, series or case reports; studies with not diagnosed with chronic periodontitis patients; studies with self-reported hypertensive or periodontitis patients; studies with patients

on periodontal treatment or who have received treatment in the last 6 months; studies with pregnant and lactating.

A detailed individual search strategy was developed for each of the bibliographic databases – MEDLINE via Pubmed, ISI Web of Science and Scopus – without restrictions concerning language and date of publication. Additionally, the potential studies eligible for inclusion were searched for in the grey literature sources. The following databases were explored: google scholar (<https://scholar.google.com.br>) and openthesis (<http://www.openthesis.org>). Two authors (CFS, NMP) conducted electronic and manual searches independently until June 2018. The search was performed using a combination of Mesh terms and key words. Details regarding the search strategy are presented in Table 1. References were managed via reference manager software (Mendeley Desktop 1.17.11, Legal Department Elsevier Inc., New York, EUA). All references cited in the included documents were also checked to identify other potentially relevant articles.

Studies that appeared to meet the inclusion criteria were separated for complete analysis. Full-text documents were independently assessed by the reviewers (CFS and NMP), and any disagreement was resolved through discussion and consensus between the reviewers or with a third reviewer (LST).

The risk of bias and quality assessment of all selected studies was performed according to the National Health Institute (NIH) Quality Assessment Tools for observational studies (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>). The risk of bias was evaluated considering the internal validity of studies based on potential risk of selection bias, information bias and confounding. Quality assessment was substantiated in scores, on a scale of 0-14 in cohort and cross-sectional studies and 0-12 in case-control (0 if the study did not meet any criteria and 14 or 12 if it met all). The quality of the studies was evaluated according to the sum of the scores of all the criteria, being rated as poor (≤ 4), fair (5-9) and good (≥ 10).

The statistical analyzes of the meta-analysis were performed in software R (Version 3.4.2, General Public License), considering the prevalence of periodontitis in hypertensive patients. The global analysis was carried out using fixed and random-effects model, and a 95% confidence interval. Subgroup analyzes were performed considering moderate and severe periodontitis. Heterogeneity was assessed using Cochran's Q test and I^2 inconsistency.

3 Results

The data and characteristics of included studies are presented in Table 2. A total of 2084 studies was identified through the electronic search. Manual search did not determine any further study for inclusion. After removal of duplicates and screening of titles and abstracts, 39 potentially eligible studies were obtained. Full-text analysis led to exclusion of a further 18 studies. As a result, a total number of 21 articles was reached. After full-text reading and according to the established eligibility criteria, 10 articles remaining for qualitative analysis and 9 were included in meta-analysis.

All information related to study characteristics and the main findings are presented in Table 2. Seven of the studies were of a cross-sectional design, two were cohort studies and one was a case-control. The sample size of included studies varied from 137 to 19.560, and a total of 63.561 subjects were evaluated considering all included studies. Regarding sex the majority of the individuals were women, although the age of subjects included ranged from 17 to 77 years, most of the studies selected evaluated hypertensive patients over 40 years of age. The study site was concentrated on three continents, with 5 studies being carried out in Asia, 3 in North America and 2 in South America.

In relation to the diagnostic criteria there was a similarity in the definition of hypertension in all included studies. However, it was possible to observe a great heterogeneity in the methods of diagnosis and classification of periodontitis, where 2 studies used the Community Periodontal Index Treatment Needs (CPITN), 2 the Community Periodontal Index (CPI), 2 authors chose to use their own criteria and the rest (n=4) were based on clinical

parameters according to the Center for Disease Control (CDC) in conjunction with the American Academy of Periodontology (AAP).

The consensus NIH quality score for each study is depicted in the Tables 3 and 4. In general, the studies showed a high risk of bias for the items: sample size justification, power description; the measurement of exposure prior to the outcome, and the assessment of exposure more than once over time. On the other hand, a low risk of bias was found for the definition of research question or aims of included studies; clearly definition of study population; a participation rate of eligible persons of at least 50%; the selection of subjects from the same or similar populations; the examination of different levels of the exposure related to the outcome; clearly definition of exposure measures and measurement of key potential confounding variables.

The overall prevalence of periodontitis in hypertensive patients using the fixed and random effects models (Figure 2A) were respectively 48% [95% CI 48-49%] and 60% [95% CI 51-68 %], with significant heterogeneity ($I^2 = 99\%$, $p < 0.01$). In the subgroup analyzes, the prevalences of moderate periodontitis were 33% [95% CI 30-36%] and 34% [95% CI 12-66%], respectively, for the fixed and random effects models (Figure 2B). While in the subgroup analysis for severe periodontitis, prevalences were 37% [95% CI 33-41%] and 21% [95% CI 7-50%], respectively, for the fixed and random effects models (Figure 2C). In both subgroup analyzes the heterogeneity was statistically significant ($p < 0.05$).

4 Discussion

The results of the present study demonstrate a high prevalence of periodontal disease (PD) in hypertensive individuals. Experimental studies indicate that hypertension can affect vessels of periodontal tissues, inducing greater vascularization and aggravating the changes in the support periodontal tissues (1, 18, 28). Some authors also argue that the local inflammatory process induced by PD can influence systemically through the dissemination of infectious and inflammatory components of the periodontium and may somehow interfere in the control of blood pressure (1, 36). A recent systematic review by Martin-Cabezas (2016) (9) corroborates with the main findings of the experimental studies, indicating a probable association between the PD and AH. According to this authors (9), periodontitis is positively associated with a higher risk of developing hypertension. However, the prevalence of PD in patients with high blood pressure is still unknown. This evaluation is highlighted when considering the high prevalence of both conditions in the general population and the previous evidences of a probable association between the diseases. Considering the context of periodontal conditions and systemic health, in which cardiovascular diseases, diabetes and obesity are already identified as potential risk factors for the disease, it is important to evaluate whether hypertension may also be involved or influence these relationships.

In this study, the meta-analysis showed a prevalence of 60% occurrence of PD in hypertensive individuals in a random effect model. Considering the same model of analysis, the prevalence of moderate periodontitis in the studies was 34% and severe periodontitis was 21%. One of the important factors to be considered in these results is the age group of the individuals. According to Petersen et al. (2012) (37), the experience of severe periodontal disease over the course of life is particularly reported at old age. The majority of the include studies evaluated hypertensive patients over 40 years of age. In this age group, considering the chronicity of periodontitis, the occurrence of severe degrees of the disease could be low, and may explain the low prevalence of those forms of disease founded in hypertensive individuals.

Another important fact to be discussed is the diversity of diagnostic criteria for PD used in the included studies. These studies approached different definitions for classification and severity of PD. Among the studies evaluated, two used the CPI and two used the CPITN as diagnostic criteria. The CPI is a simplification of the CPITN, and is the index recommended by the World Health Organization (WHO) to evaluate the periodontal condition of populations in epidemiological research (38). This index includes three indicators of periodontal condition: gingival bleeding, presence of calculus and presence of periodontal pockets. However, some

authors report limitations in their use as partial registration in the dentition, exclusion of signs of previous PD and markers of disease activity (38-40). It is important to note that four studies used the periodontal examination protocol created by the Center for Disease Control (CDC) in conjunction with the American Academy of Periodontology (AAP). This protocol classifies PD as to its severity (moderate or severe) based on the measures of probing depth, clinical attachment level and the number of sites affected (41, 42). On the other hand, the articles by Rheu et al. (2011) (43) and Vidal et al. (2011) (27), used their own criteria for the diagnosis of PD based only on clinical attachment level measures. The use of this single clinical parameter may have led to the inclusion of dental sites with absence of active PD, demonstrating a previous history of the periodontium (44, 45), which could overestimate the presence of the disease. The great heterogeneity of the definitions and diagnostic criteria used in the studies can modify the magnitude of the interrelation between conditions and restrict their interpretation (9). These aspects led to the exclusion of some studies in the execution of the meta-analysis, which may have generated lower prevalence when compared to the overall prevalence. Although the values of moderate and severe periodontitis have been lower than the general estimate, they are still higher than those reported in the literature, which shows a prevalence of severe periodontitis of 11% (2).

The diagnosis of hypertension was similar in all studies, but the methods of measurement varied widely. Four studies used mercury sphygmomanometer (14, 46, 47), four others used digital devices (13, 48-50) and two articles did not mention the method of blood pressure (BP) measurement (27, 43). Only two articles mention the calibration of the examiners (14, 34). Furthermore, seven articles report a five-minute resting protocol prior to gauging and more than one gauging in each individual (13, 34, 43, 47, 48, 50). The absence of a well-defined BP evaluation protocol may influence the diagnostic results obtained. According to the Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults (2017) (16), digital oscillometric devices can be used safely as long as they have a validated measurement protocol. In addition, the guideline reinforces the importance of cares such as a minimum rest of five minutes and more of one measurement at different intervals to minimize errors and ensure a more accurate estimate of BP.

Within the context of the heterogeneity of the studies, it is still possible to identify the variation of the sample size on the included studies. The samples sizes varied from 137 to 19560 individuals. Most of the studies included patients from health centers, health follow-up programs or from cohorts. However, the study of Ribeiro et al. (2016) (50) included indigenous individuals living in an isolated area. This isolation may contribute with poor knowledge of the population about oral hygiene habits or general health care including BP that could have somehow influenced the results found. In qualitative context, the gingival bleeding and visible plaque indices were also associated with an increase in BP (14, 27). In addition, other authors reported that the prevalence of hypertension progressively decreased with increasing toothbrushing frequency, in individuals with and without periodontitis. These findings could suggest a possible association between the conditions studied and emphasize the relationship between oral hygiene and the patient's systemic condition (51), being of fundamental importance the maintenance and periodontal control.

It is important to highlight that periodontal treatment has been considered as having a positive influence on the systemic health of the individuals, promoting reduction of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) levels in subjects with moderate and severe PD. These serologic markers are indicators of systemic inflammation and could be considered predictors involved in the development of arterial hypertension. One limitation of this study is precisely the impossibility of directing a causal relationship between both conditions, given the cross-sectional design of the same. This aspect reinforces that efforts should be made in the development of prospective and longitudinal studies that can prove not only the association but also the direction of the relationship between PD and AH. Although the literature presents other studies that evaluate the association of PD with arterial hypertension (9), this study seems to be the first to analyze the overall prevalence of periodontal condition in hypertensive patients. However, it was not possible to evaluate different factors that could influence the prevalence of

PD in hypertensive patients, such as age, sex and smoking habits, and this could be also mention like a limitation of the study. Within the limits of this study, the results found point to a high prevalence of periodontitis, mainly moderate in hypertensive patients. It is well knowing that these conditions are classified as public health problems, regardless of causality between them. Thus, to explore the identification and treatment of both conditions, as well as their consequences, could be benefic to the patients.

5 Acknowledgements

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

References

1. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: The concept of dental hypertension. *Atherosclerosis* 2011;219: 1-9.
2. Kassebaum N, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray C, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: A systematic review and meta-regression. *Journal of dental research* 2014;93: 1045-53.
3. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: Assembling the players. *Periodontology 2000* 1997;14: 33-53.
4. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Annals of periodontology* 1998;3: 108-20.
5. Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology 2000* 2001;25: 21-36.
6. Jin Y, Fuller L, Ciancio G, Burke III GW, Tzakis AG, Ricordi C, et al. Antigen presentation and immune regulatory capacity of immature and mature-enriched antigen presenting (dendritic) cells derived from human bone marrow. *Human immunology* 2004;65: 93-103.
7. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet* 2005;366: 1809-20.
8. Ebersole JL, Dawson III DR, Morford LA, Peyyala R, Miller CS, González OA. Periodontal disease immunology: 'Double indemnity' in protecting the host. *Periodontology 2000* 2013;62: 163-202.
9. Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, Agossa K, Gaertner S, Tenenbaum H, et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *American heart journal* 2016;180: 98-112.
10. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *Jama* 2000;284: 1406-10.
11. Angeli F, Verdecchia P, Pellegrino C, Pellegrino RG, Prosciutti L, et al. Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension. *Hypertension* 2003;41: 488-92.
12. 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. *Journal of periodontology* 2006;77: 1173-78.
13. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs Jr DR, Rundek T, Boden-Albala B, Sacco RL, et al. Periodontal bacteria and hypertension: The oral infections and vascular disease epidemiology study (invest). *Journal of hypertension* 2010;28: 1413.
14. Tsakos G, Sabbah W, Hingorani AD, Netuveli G, Donos N, Watt RG, et al. Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a national us survey. *Journal of hypertension* 2010;28: 2386-93.

15. Franek E, Napora M, Blach A, Budlewski T, Gozdowski D, Jedynasty K, et al. Blood pressure and left ventricular mass in subjects with type 2 diabetes and gingivitis or chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 2010;37: 875-80.
16. Whelton P, Carey R, Aronow W, Casey Jr D, Collins K, Dennison Himmelfarb C. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension* 2017.
17. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The american journal of cardiology and journal of periodontology editors' consensus: Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of periodontology* 2009;80: 1021-32.
18. Bastos AS, Graves DT, Loureiro APdM, Rossa Júnior C, Abdalla DSP, Faulin TdES, et al. Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;97: E1353-E62.
19. Manrique N, Pereira CCS, Garcia LMG, Micaroni S, Carvalho AAFd, Perri SHV, et al. Alveolar bone healing process in spontaneously hypertensive rats (shr): A radiographic densitometry study. *Journal of Applied Oral Science* 2012;20: 218-21.
20. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *Jama* 2003;290: 2945-51.
21. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssönen K, Punnonen K, Valkonen V-P, Fuentes R, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004;44: 859-65.
22. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Tofler GH, et al. Multiple biomarkers and the risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49: 432-38.
23. Dauphinot V, Roche F, Kossovsky MP, Schott A-M, Pichot V, Gaspoz J-M, et al. C-reactive protein implications in new-onset hypertension in a healthy population initially aged 65 years: The proof study. *Journal of hypertension* 2009;27: 736-43.
24. Joshipura K, Wand H, Merchant A, Rimm E. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *Journal of dental research* 2004;83: 151-55.
25. Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MC, de Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity c-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *Journal of periodontology* 2009;80: 594-602.
26. Caúla AL, Lira-Junior R, Tinoco EMB, Fischer RG. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: A 6-month randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology* 2014;41: 875-82.
27. Vidal F, Figueredo C, Cordovil I, Fischer R. Higher prevalence of periodontitis in patients with refractory arterial hypertension: A case-control study. *Oral diseases* 2011;17: 560-63.
28. Leite CL, Redins CA, Vasquez EC, Meyrelles SS. Experimental-induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats. *Clinical and Experimental Hypertension* 2005;27: 523-31.

29. Ford PJ, Yamazaki K, Seymour GJ. Cardiovascular and oral disease interactions: What is the evidence? *Primary Dental Care* 2007;14: 59-66.
30. D'Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingorani AD, Deanfield J, et al. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large us population-based survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93: 3989-94.
31. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N, et al. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *Journal of Periodontology* 2010;81: 512-19.
32. Iwashima Y, Kokubo Y, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kosaka T, et al. Additive interaction of oral health disorders on risk of hypertension in a japanese urban population: The suitea study. *American journal of hypertension* 2013;27: 710-19.
33. Nesse W, Dijkstra PU, Abbas F, Spijkervet FK, Stijger A, Tromp JA, et al. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: A cross-sectional study. *Journal of periodontology* 2010;81: 1622-28.
34. Rivas-Tumanyan S, Campos M, Zevallos JC, Joshipura KJ. Periodontal disease, hypertension, and blood pressure among older adults in puerto rico. *Journal of periodontology* 2013;84: 203-11.
35. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. *Jama* 2000;283: 2008-12.
36. El-Shinnawi U, Soory M. Associations between periodontitis and systemic inflammatory diseases: Response to treatment. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery* 2013;7: 169-88.
37. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: Towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontology 2000* 2012;60: 15-39.
38. Ainamo J. Development of the world health organization (who) community periodontal index of treatment needs (cpitn). *Int dent J* 1982;32: 281-91.
39. Ainamo J, Ainamo A. Partial indices as indicators of the severity and prevalence of periodontal disease. *International dental journal* 1985;35: 322-26.
40. Benigeri M, Brodeur JM, Payette M, Charbonneau A, Ismaïl AI. Community periodontal index of treatment needs and prevalence of periodontal conditions. *Journal of clinical periodontology* 2000;27: 308-12.
41. Eke PI, Genco RJ. Cdc periodontal disease surveillance project: Background, objectives, and progress report. *Journal of periodontology* 2007;78: 1366-71.
42. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *Journal of periodontology* 2012;83: 1449-54.
43. Rheu G-B, Ji S, Ryu J-J, Lee J-B, Shin C, Lee JY, et al. Risk assessment for clinical attachment loss of periodontal tissue in korean adults. *The journal of advanced prosthodontics* 2011;3: 25-32.

44. Goodson JM. Diagnosis of periodontitis by physical measurement: Interpretation from episodic disease hypothesis. *Journal of periodontology* 1992;63: 373-82.
45. Burt B. Position paper: Epidemiology of periodontal diseases. *Journal of periodontology* 2005;76: 1406-19.
46. Ahn YB, Shin MS, Byun JS, Kim HD. The association of hypertension with periodontitis is highlighted in female adults: Results from the fourth korea national health and nutrition examination survey. *Journal of clinical periodontology* 2015;42: 998-1005.
47. Choi HM, Han K, Park YG, Park JB. Associations among oral hygiene behavior and hypertension prevalence and control: The 2008 to 2010 korea national health and nutrition examination survey. *Journal of periodontology* 2015;86: 866-73.
48. Hasegawa T, Watase H. Multiple risk factors of periodontal disease: A study of 9260 japanese non-smokers. *Geriatrics & Gerontology International* 2004;4: 37-43.
49. Kawabata Y, Ekuni D, Miyai H, Kataoka K, Yamane M, Mizutani S, et al. Relationship between prehypertension/hypertension and periodontal disease: A prospective cohort study. *American journal of hypertension* 2015;29: 388-96.
50. Ribeiro LS, Santos JN, Vieira CL, Caramelli B, Ramalho LM, Cury PR. Association of dental infections with systemic diseases in brazilian native indigenous: A cross-sectional study. *Journal of the American Society of Hypertension* 2016;10: 413-19.
51. Lee PH, McGrath CP, Kong AY, Lam TH. Self-report poor oral health and chronic diseases: The hong kong family project. *Community dentistry and oral epidemiology* 2013;41: 451-58.
52. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *Journal of periodontology* 2007;78: 1387-99.
53. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology* 1999;4: 1-6.
54. Preshaw PM. Definitions of periodontal disease in research. *Journal of Clinical Periodontology* 2009;36: 1-2.

Figure legends

Figure 1. Flowchart of the study selection process: Identification, screening, eligibility, inclusion (as described PRISMA statement).

Figure 2. Forest plots for the analysis of prevalence of periodontitis in hypertensive patients, using the fixed and random effects models. (A) Overall prevalence ($p < 0.01$); (B) Moderate periodontitis prevalence ($p < 0.01$); Severe periodontitis prevalence ($p < 0.01$).

Table 1. Search strategy used in PubMed (MEDLINE)

Search terms	
#3	Search #1 AND #2
#2	“Hypertension” OR “Blood Pressure, High” OR “Blood Pressures, High” OR “High Blood Pressure” OR “High Blood Pressures” OR “hypertensive patient” OR “arterial hypertension” OR “blood pressure”
#1	“Periodontal Diseases”[Mesh] OR “Disease, Periodontal” OR “Diseases, Periodontal” OR “Periodontal Disease” OR “Parodontoses” OR “Parodontoses” OR “Pyorrhea Alveolaris” OR “Gingivitis” OR “Gingivitides” OR “Gingival Diseases” OR “Disease, Gingival” OR “Diseases, Gingival” OR “Gingival Disease” OR “Gingivosis” OR “Gingivoses” OR “Periodontitis” OR “Chronic Periodontitis” OR “Chronic Periodontitides” OR “Periodontitides, Chronic” OR “Periodontitis, Chronic” OR “Adult Periodontitis” OR “Adult Periodontitides” OR “Periodontitides, Adult” OR “Periodontitis, Adult” OR “Periodontal Index” OR “Index, Periodontal” OR “Indices, Periodontal” OR “Periodontal Indices” OR “Periodontal Indexes” OR “Indexes, Periodontal” OR “Community Periodontal Index of Treatment Needs” OR “CPITN” OR “Bleeding on Probing, Gingival” OR “Gingival Bleeding on Probing” OR “Gingival Index” OR “Gingival Indices” OR “Index, Gingival” OR “Indices, Gingival” OR “Gingival Indexes” OR “Indexes, Gingival”

Table 2. Characteristics and main findings of included studies (n=10).

Author Year Country	Study design	Sample size (n)	Age range	N by sex		Antihypertensi ve	Periodontal diagnosis criteria	Hypertension definition criteria (mmHg)	Main findings
Hasegawa et al., 2004 Japan	Cross-sectional	9260	40-60	2753	M	Yes	CPITN ⁽³⁸⁾	SBP $\geq$ 140 or DBP $\geq$ 90	There were no significant differences in the prevalence of PD between hypertensive patients who used HT medication and those who did not use HT medication.
Desvarieux et al., 2010 USA	Cross-sectional	653	$\geq$ 55	259	M	Yes	PPD, CAL ⁽⁵²⁾	SBP $\geq$ 140 or DBP $\geq$ 90 or HT medication	Individuals with a high number of PD-related oral pathogens had high levels of SBP and DBP and increased risk of HT.
Tsakos et al., 2010 USA	Cross-sectional	13994	$\geq$ 17	6617	M	Yes	PPD, CAL, GBI ⁽⁵²⁾	SBP $\geq$ 140 and/or DBP $\geq$ 90 or HT medication	Significant association between PD, GBI, CAL, PPD with SBP and HT. However, GB was the only measure significantly

												associated with high PBS and high risk of HT.
Rheu et al., 2011 South Korea	Cohort	2519	40-69		1480 M 1039 F	n/a		PPD, Slight mm Moderate 3-5mm Severe ≥ 5 mm	GR CAL 1-3 CAL 3-	BP $\geq 140/90$		Significant difference in CAL between individuals with normal BP and individuals with HT. Significant BP association and CAL severity.
Vidal et al., 2011 Brazil	Case-control	137	46-64 H 43-57 N		47 M 90 F	Yes		PPD, CAL, BOP, PI ^(53, 54)		BP $\geq 140/90$		Significant association of HT with severe and generalized PD. The number of sites with plaque, BOP and CAL ≥ 6 mm was significantly higher in the group of individuals with HT.
Rivas-Tumanyan et al., 2013 Puerto Rico	Cross-sectional	182	≥ 70		62 M 120 F	Yes		PPD, CAL ⁽⁵²⁾		SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90		Severe periodontitis was associated with high BP, after adjustments. This association was even stronger when restricted to those with hypertension

									or taking HT medications.
Ahn et al., 2015 South Korea	Cross-sectional	14625	≥ 19	6247 8378 F	M	Yes	CPITN ⁽³⁸⁾	SBP mean ≥ 140 or DBP ≥ 90 or HT medication	HT was positively associated with PD prevalence in women aged 30-50 years, presenting a dose and response relationship.
Choi et al., 2015 South Korea	Cross-sectional	19560	55	9801 9759 F	M	Yes	CPI ⁽³⁸⁾	BP $\geq 140/90$ or HT medication	Hypertensive patients were more likely to present periodontitis. The prevalence of HT decreased progressively with increasing toothbrushing frequency, this relationship was also observed in individuals without periodontitis.
Kawabata et al., 2016 Japan	Cohort	2588	18-27	1278 1310 F	M	No	CPI ⁽³⁸⁾	SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90	The presence of PD was significantly associated with HT and the risk of HT was also significantly associated with PD.

Ribeiro et al., 2016 Brazil	Cross-sectional	225	19-77	101 M 124 F	n/a	PPD, GR	SBP $\geq$ 139 and DBP $\geq$ 89	There was a significant association between PD and HT. Individuals with PD had significantly higher SBP compared to individuals without PD.
------------------------------------	-----------------	-----	-------	----------------	-----	---------	-------------------------------------	---

M, Male; F, Female; n/a. not available; H, hypertensive; N, normotensive. CPITN, Community Periodontal Index Treatment Needs; PPD, Probing Pocket Depth; CAL, Clinical Attachment Level; GBI, Gingival Bleeding Index; GR, Gingival Recession; BOP, Bleed on Probing; PI, Plaque Index; CPI, Community Periodontal Index; SBP, Systolic Blood Pressure; DBP, Diastolic Blood Pressure; HT, Hypertension; PD, Periodontal Disease; mm, Millimeters; mmHg, Millimeter of Mercury.

Table 3. Risk of Bias analysis in included studies (cross-sectional).

Author, Country (Part 1)	Year,	Was the research question or objective in this paper clearly stated?	Was the study population clearly specified and defined?	Was the participation rate of eligible persons at least 50%?	Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?	Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?	For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?	Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?
<i>Hasegawa et al., 2004, Japan</i>		YES	YES	YES	YES	NO	NO	NO
<i>Desvarieux et al., 2010, USA</i>		YES	YES	YES	YES	NO	NO	NO
<i>Tsakos et al., 2010, USA</i>		YES	NO	YES	YES	NO	NO	NO
<i>Rheu et al., 2011, South Korea</i>		YES	YES	YES	YES	NO	NO	NO
<i>Rivas-Tumanyan et al., 2013, Puerto Rico</i>		YES	YES	NO	YES	NO	NO	NO
<i>Ahn et al., 2015, South Korea</i>		YES	YES	YES	YES	NO	NO	NO

<i>Choi et al., 2015, South Korea</i>	YES	YES	NO	YES	NO	NO	NO
<i>Kawabata et al., 2016, Japan</i>	YES	YES	YES	YES	NO	YES	YES
<i>Ribeiro et al., 2016, Brazil</i>	YES	YES	YES	YES	YES	NO	NO

Table 3. Continued.

Author, Year, Country (Part 2)	For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?	Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, and implemented consistently across all study participants?	Was the exposure(s) assessed more than once over time?	Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, and implemented consistently across all participants?	Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?	Was loss to follow-up after baseline 20% or less?	Were potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?
<i>Hasegawa et al., 2004, Japan</i>	YES	YES	NO	YES	NA	NA	YES
<i>Desvarieux et al., 2010, USA</i>	YES	YES	NO	YES	NA	NA	YES
<i>Tsakos et al., 2010, USA</i>	YES	YES	NO	YES	NA	NA	YES
<i>Rheu et al., 2011, South Korea</i>	YES	YES	NO	YES	NA	NA	YES

<i>Rivas-Tumanyan et al., 2013, Puerto Rico</i>	YES	YES	NO	YES	NA	NA	YES
<i>Ahn et al., 2015, South Korea</i>	YES	YES	NO	YES	NA	NA	YES
<i>Choi et al., 2015, South Korea</i>	YES	YES	NO	YES	NA	NA	YES
<i>Kawabata et al., 2016, Japan</i>	YES	YES	YES	YES	NA	YES	YES
<i>Ribeiro et al., 2016, Brazil</i>	YES	YES	NO	YES	NA	NA	YES

Table 4. Bias risk analysis in included studies (case-control).

Author [Ref] Year, Country (Part 2)	If less than 100 percent of eligible cases and/or controls were selected for the study, were the cases and/or controls randomly selected from those eligible?	Was there use of concurrent controls?	Were the investigators able to confirm that the exposure/risk occurred prior to the development of the condition or event that defined a participant as a case?	Were the measures of exposure/risk clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently (including the same time period) across all study participants?	Were the assessors of exposure/risk blinded to the case or control status of participants?	Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically in the analyses? If matching was used, did the investigators account for matching during study analysis?
<i>Vidal et al., 2011, Brazil</i>	NR	NR	NO	YES	NA	YES

Table 4. Continued.

Author [Ref] Year, Country (Part 1)	Was the research question or objective in this paper clearly stated and appropriate?	Was the study population clearly specified and defined?	Did the authors include a sample size justification?	Were controls selected or recruited from the same or similar population that gave rise to the cases (including the same timeframe)?	Were the definitions, inclusion and exclusion criteria, algorithms or processes used to identify or select cases and controls valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Were the cases clearly defined and differentiated from controls?
<i>Vidal et al., 2011, Brazil</i>	YES	YES	NO	YES	YES	YES

Figure 1.

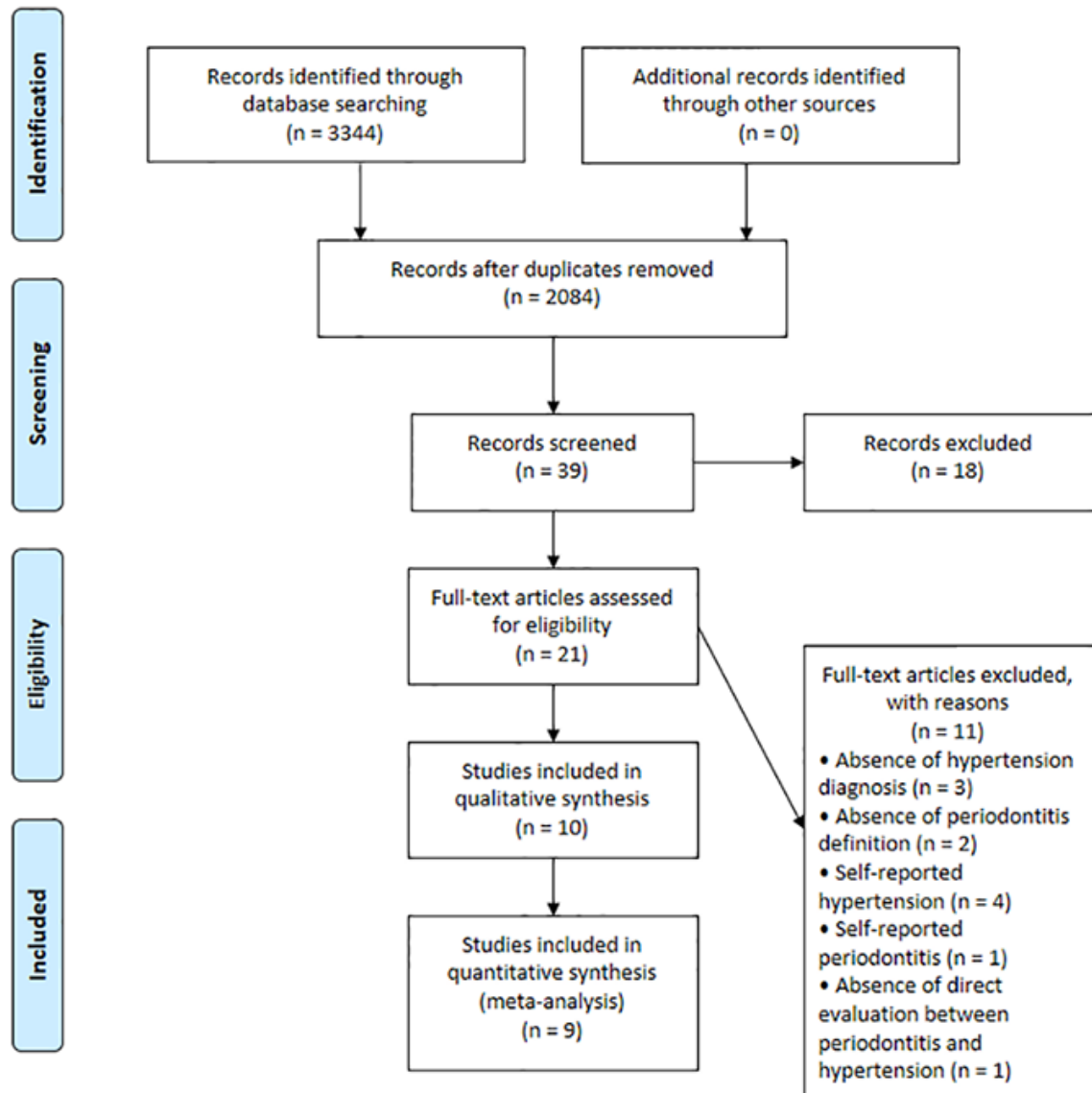
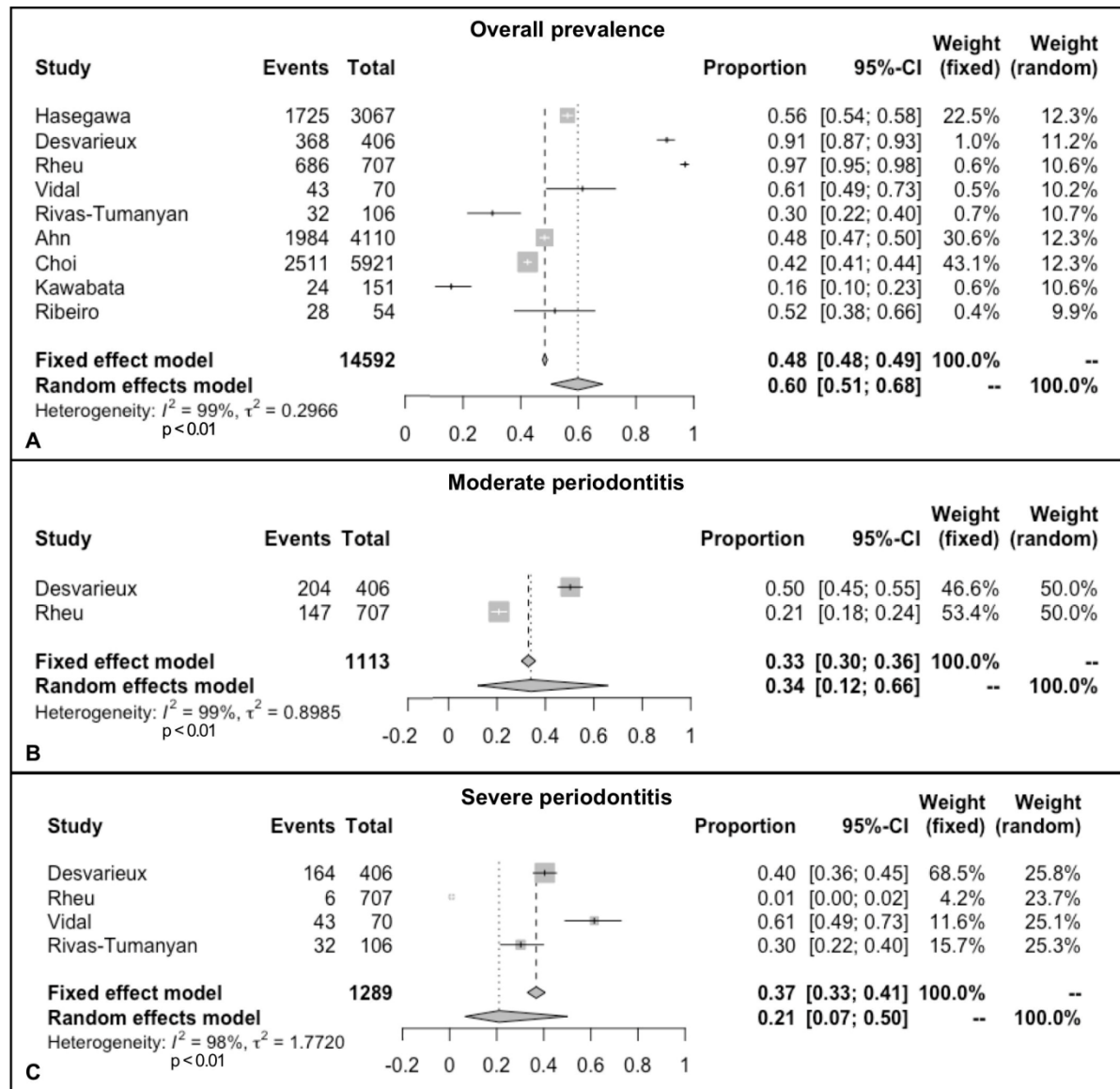


Figure 2.



5 Considerações finais

Este trabalho avaliou a provável relação existente entre a DP e a hipertensão. Embora o estudo clínico proposto ainda esteja em desenvolvimento, a revisão sistemática e meta-análise apresentadas, demonstraram uma alta prevalência de periodontite, principalmente moderada, em pacientes hipertensos. Estes achados fortalecem a hipótese de associação entre estas condições e contribuem com este campo da pesquisa, uma vez que estes resultados podem auxiliar o cirurgião-dentista no desenvolvimento de estratégias para a manutenção e controle da doença periodontal em pacientes com hipertensão e também na prevenção do agravamento de sua saúde sistêmica.

Referências

- ANDROULAKIS, E S. et al. Essential hypertension: is there a role for inflammatory mechanisms?. **Cardiology in review**, v. 17, n. 5, p. 216-221, 2009.
- ANGELI, F et al. Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension. **Hypertension**, v. 41, n. 3, p. 488-492, 2003.
- BARTOLD, P. M; CANTLEY, M D.; HAYNES, D R. Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. **Periodontology** 2000, v. 53, n. 1, p. 55-69, 2010.
- BIZZARRO, S et al. Periodontitis is characterized by elevated PAI-1 activity. **Journal of clinical periodontology**, v. 34, n. 7, p. 574-580, 2007.
- BONATO, C. F. et al. Hypertension favors the inflammatory process in rats with experimentally induced periodontitis. **Journal of periodontal research**, v. 47, n. 6, p. 783-792, 2012.
- BOOS, C J.; LIP, G YH. Is hypertension an inflammatory process?. **Current pharmaceutical design**, v. 12, n. 13, p. 1623-1635, 2006.
- BOTERO, JAVIER E; RÖSING, C. K., DUQUE, A., JARAMILLO, A., & CONTRERAS, A. Periodontal disease in children and adolescents of Latin America. **Periodontology**, 2015
- BRASIL. MS [Doenças Crônicas. Hipertensão atinge 24,3% da população adulta.]Disponível:<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/14109/162/hipertensao-atinge-243-%3Cbr%Eda-populacao-adulta.html>
- BRASIL. MS [Hipertensão atinge mais de 30 milhões de pessoas no País] Disponível: <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/04/hipertensao-atinge-mais-de-30-milhoes-de-pessoas-no-pais>
- BUHLIN, K et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. **European heart journal**, v. 24, n. 23, p. 2099-2107, 2003.
- CALABRÓ, P; WILLERSON, J T.; YEH, E TH. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. **Circulation**, v. 108, n. 16, p. 1930-1932, 2003.
- CAÚLA, A L et al. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. **Journal of clinical periodontology**, v. 41, n. 9, p. 875-882, 2014.
- CHAPARRO, A. et al. Increased inflammatory biomarkers in early pregnancy is associated with the development of pre-eclampsia in patients with periodontitis: a case control study. **Journal of periodontal research**, v. 48, n. 3, p. 302-307, 2013.

CHAPPLE, I LC; GENCO, R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the joint EFP/AAP workshop on periodontitis and systemic diseases. **Journal of clinical periodontology**, v. 40, n. s14, 2013.

CHOBANIAN, A V. et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. **hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206-1252, 2003.

DESVARIEUX, M et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). **Journal of hypertension**, v. 28, n. 7, p. 1413, 2010.

DYE, B. Global periodontal disease epidemiology. **Periodontology 2000**, 2012.

EBERSOLE, J L. et al. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. **Periodontology 2000**, v. 62, n. 1, p. 163-202, 2013.

EBERSOLE, J L.; CAPPELLI, D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. **Periodontology 2000**, v. 23, n. 1, p. 19-49, 2000.

EL-SHINNAWI, U; SOORY, M. Associations between periodontitis and systemic inflammatory diseases: response to treatment. **Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery**, v. 7, n. 3, p. 169-188, 2013.

FEY, G. H.; FULLER, G. M. Regulation of acute phase gene expression by inflammatory mediators. **Molecular biology & medicine**, v. 4, n. 6, p. 323-338, 1987.

FORD, P J.; YAMAZAKI, K; SEYMOUR, G J. Cardiovascular and oral disease interactions: what is the evidence?. **Primary Dental Care**, v. 14, n. 2, p. 59-66, 2007.

FOROUZANFAR, M. H. et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. **Jama**, v. 317, n. 2, p. 165-182, 2017.

FOROUZANFAR, M. H. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1659-1724, 2016.

FRANEK, E et al. Blood pressure and left ventricular mass in subjects with type 2 diabetes and gingivitis or chronic periodontitis. **Journal of clinical periodontology**, v. 37, n. 10, p. 875-880, 2010.

GARCIA, R I.; HENSHAW, M M.; KRALL, E A. Relationship between periodontal disease and systemic health. **Periodontology 2000**, v. 25, n. 1, p. 21-36, 2001.

GEMMELL, E; MARSHALL, R I.; SEYMOUR, G J. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. **Periodontology 2000**, v. 14, n. 1, p. 112-143, 1997.

GENCO, R J.; BORGNACKE, W S. Risk factors for periodontal disease. **Periodontology** 2000, v. 62, n. 1, p. 59-94, 2013.

GRAVES, D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. **Journal of periodontology**, v. 79, n. 8S, p. 1585-1591, 2008.

HAMP, S E; NYMAN, S; LINDHE, J. Periodontal treatment of multi rooted teeth. **Journal of clinical periodontology**, v. 2, n. 3, p. 126-135, 1975.

HIGASHI, Y et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. **Hypertension**, v. 51, n. 2, p. 446-453, 2008.

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. **Journal of periodontology**, v. 77, n. 7, p. 1173-1178, 2006.

HUJOEL, P P. et al. Periodontal disease and coronary heart disease risk. **Jama**, v. 284, n. 11, p. 1406-1410, 2000.

JIN, Y et al. Antigen presentation and immune regulatory capacity of immature and mature-enriched antigen presenting (dendritic) cells derived from human bone marrow. **Human immunology**, v. 65, n. 2, p. 93-103, 2004.

JOSHIPURA, K. J. et al. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. **Journal of Dental Research**, v. 83, n. 2, p. 151-155, 2004.

KASSEBAUM, N. J. et al. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010. **Journal of Dental Research**, v. 93, n. 11, p. 1045–1053, 2014.

KAWABATA, Y et al. Relationship between prehypertension/hypertension and periodontal disease: a prospective cohort study. **American journal of hypertension**, v. 29, n. 3, p. 388-396, 2015.

KELLER, A et al. Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review. **Journal of periodontology**, v. 86, n. 6, p. 766-776, 2015.

KOCH, A E. et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. **SCIENCE-NEW YORK THEN WASHINGTON-**, v. 258, p. 1798-1798, 1992.

KOCH, A E. et al. Regulation of angiogenesis by the C-X-C chemokines interleukin-8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 in the rheumatoid joint. **Arthritis & Rheumatology**, v. 44, n. 1, p. 31-40, 2001.

KORNMAN, K S.; PAGE, R C.; TONETTI, M S. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. **Periodontology 2000**, v. 14, n. 1, p. 33-53, 1997.

LAWES, C MM et al. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. **The Lancet**, v. 371, n. 9623, p. 1513-1518, 2008.

LEE, P. H. et al. Self-report poor oral health and chronic diseases: the Hong Kong FAMILY project. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 41, n. 5, p. 451-458, 2013.

LEITE, C LA et al. Experimental-induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 27, n. 6, p. 523-531, 2005.

LOOS, B G. et al. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. **Journal of periodontology**, v. 71, n. 10, p. 1528-1534, 2000.

LOOS, B. G. Systemic markers of inflammation in periodontitis. **The Journal of periodontology**, v. 76, n. 11 Suppl, p. 2106–2115, 2005.

LUC, G et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 23, n. 7, p. 1255-1261, 2003.

MALTA, D. C. et al. Prevalence of and factors associated with self-reported high blood pressure in Brazilian adults. **Revista de saude publica**, v. 51, p. 11s, 2017.

MANCIA, G et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Blood pressure**, v. 22, n. 4, p. 193-278, 2013.

MARTIN-CABEZAS, R et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. **American heart journal**, v. 180, p. 98-112, 2016.

NAKAJIMA, T; YAMAZAKI, K. Periodontal disease and risk of atherosclerotic coronary heart disease. **Odontology**, v. 97, n. 2, p. 84-91, 2009.

NASCIMENTO, G G. et al. Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. **Journal of clinical periodontology**, v. 42, n. 6, p. 495-505, 2015.

PAGE, R C. et al. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. **Periodontology 2000**, v. 14, n. 1, p. 216-248, 1997.

PAGE, R C. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. **Annals of periodontology**, v. 3, n. 1, p. 108-120, 1998.

PARASKEVAS, S; HUIZINGA, J D.; LOOS, B G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. **Journal of clinical periodontology**, v. 35, n. 4, p. 277-290, 2008.

PETERSEN, P. E.; BAEHNI, P. C. Periodontal health and global public health. **Periodontology 2000**, v. 60, n. 1, p. 7–14, 2012.

PETERSEN, P.; OGAWA, H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. **Periodontology 2000**, 2012.

PIHLSTROM, B L.; MICHALOWICZ, B S.; JOHNSON, N W. Periodontal diseases. **The Lancet**, v. 366, n. 9499, p. 1809-1820, 2005.

RIVAS-TUMANYAN, S et al. Periodontal disease, hypertension, and blood pressure among older adults in Puerto Rico. **Journal of periodontology**, v. 84, n. 2, p. 203-211, 2013.

SANZ, M et al. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. **European Heart Journal Supplements**, v. 12, n. suppl_B, p. B3-B12, 2010.

SCHWAHN, C et al. Periodontal disease, but not edentulism, is independently associated with increased plasma fibrinogen levels. **Thromb Haemost**, v. 92, p. 244-52, 2004.

SESSO, H D. et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. **Jama**, v. 290, n. 22, p. 2945-2951, 2003.

SINGH, M; MENSAH, G A.; BAKRIS, G. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. **Cardiology clinics**, v. 28, n. 4, p. 545-559, 2010.

SLADE, G D. et al. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. **Archives of internal medicine**, v. 163, n. 10, p. 1172-1179, 2003.

TONETTI, M S.; DYKE, T E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **Journal of clinical periodontology**, v. 40, n. s14, 2013.

TSAKOS, G et al. Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a National US survey. **Journal of hypertension**, v. 28, n. 12, p. 2386-2393, 2010.

TSIOUFIS, C. et al. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. **Atherosclerosis**, v. 219, n. 1, p. 1–9, nov. 2011.

VIDAL, F et al. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. **Journal of periodontology**, v. 80, n. 5, p. 786-791, 2009.

WHELTON, P. K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 19, p. e127-e248, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Statistics 2014. World Health Organization, 2014.

YE, S et al. Interleukin-1 β and neurogenic control of blood pressure in normal rats and rats with chronic renal failure. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 279, n. 6, p. H2786-H2796, 2000.

YUAN, H et al. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand antagonists inhibit tissue inflammation and bone loss in experimental periodontitis. **Journal of clinical periodontology**, v. 38, n. 11, p. 1029-1036, 2011.

Anexos

Anexo 1

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Caracterização dos fenótipos inflamatório e microbiológico de pacientes normotensos e hipertensos com doença periodontal crônica

Pesquisador: Natália Marcumini Pola

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41088814.4.0000.5317

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas/ FO-UFPeI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.043.441

Data da Relatoria: 26/02/2015

Apresentação do Projeto:

A doença periodontal (DP) é uma inflamação crônica dos tecidos periodontais associada à perda óssea alveolar progressiva (Yuan et al., 2011), que tem sido relatada estar presente em mais de 50% da população em geral (Tsioufis et al., 2011). A severidade e consequente destruição dos tecidos periodontais é dependente de interações dinâmicas entre o desafio microbiano e a resposta imune-inflamatória do hospedeiro, tais como citocinas e quimiocinas, incluindo as interleucinas (IL), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e metaloproteinases (MMPs) presentes na circulação sanguínea e nos tecidos distantes do sítio de inflamação periodontal (Gemmell et al., 1997; Page et al., 1997; Bartold et al., 2010). Dentro do contexto de etiopatogênese da doença, torna-se importante relatar que a DP pode ser influenciada por uma série de fatores de risco, incluindo condições sistêmicas, como diabetes, imunodeficiência, estresse, hipertensão e osteoporose (Kornman et al., 1997; Page, 1998; Garcia et al., 2001; Jin et al., 2004; Pihlstrom et al., 2005; Ebersole et al., 2013). Evidências relatadas até o momento têm sido geralmente, mas não globalmente favoráveis a existência de uma associação entre a DP, pressão arterial e a hipertensão.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Rua Prof Araujo, 465 sala 301

Bairro: Centro

CEP: 96.020-360

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)3284-4960

Fax: (53)3221-3554

E-mail: cep.famed@gmail.com

**FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS**



Continuação do Parecer: 1.043.441

Caracterizar a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias e a presença de bactérias periodontopatogênicas em pacientes normotensos e hipertensos com doença periodontal (DP).
Objetivo Secundário:

- Investigar a influência da condição de hipertensão arterial como fator de risco para DP, por meio da avaliação dos parâmetros clínicos e radiográficos dos tecidos periodontais;
- Investigar os níveis plasmáticos de IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF-, Proteína C-reativa (PCR) e fibrinogênio de pacientes normotensos e hipertensos com DP, bem como o efeito do tratamento periodontal sobre estes níveis;
- Investigar o perfil de produção de IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 e TNF- no fluido gengival de pacientes normotensos e hipertensos com DP, bem como o efeito do tratamento periodontal sobre estes parâmetros, por meio de ensaio imunoenzimático;
- Investigar os níveis de microrganismos periodontopatogênicos no biofilme de pacientes normotensos e hipertensos com DP, bem como o efeito do tratamento periodontal sobre estes parâmetros.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os possíveis riscos estão relacionados ao procedimento de coleta de sangue, o qual será realizado em ambiente laboratorial especializado, e também a exposição à radiação durante os exames radiográficos. No entanto, todos os cuidados com a proteção dos pacientes relacionados à radiação serão realizados no presente estudo.

Benefícios:

Os benefícios do presente estudo estão relacionados à importância do diagnóstico da doença periodontal em pacientes hipertensos, bem como seu tratamento, já que existe a possibilidade de influência desta condição sistêmica na patogênese da doença periodontal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de relevância por abordar a relação da saúde bucal com a saúde sistêmica.

60 pacientes serão selecionados e divididos em dois grupos: Grupo N-DP (Normotenso) (n=30) – que será composto por pacientes normotensos com diagnóstico de periodontite crônica; e Grupo H-DP (Hipertenso) (n=30) – que será composto por pacientes hipertensos com diagnóstico de periodontite crônica. Parâmetros clínicos (presença de biofilme, sangramento a sondagem, profundidade de sondagem e nível clínico de inserção) serão utilizados para diagnóstico do quadro clínico. Os pacientes selecionados serão submetidos ao exame periodontal completo, à coleta das amostras e ao tratamento periodontal. Avaliações dos níveis plasmáticos de IL-6, Proteína C-

Endereço: Rua Prof Araújo, 465 sala 301

Bairro: Centro

CEP: 96.020-360

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)3284-4960

Fax: (53)3221-3554

E-mail: cep.famed@gmail.com

**FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS**



Continuação do Parecer: 1.043.441

reativa e fibrinogênio serão realizadas através de coleta de sangue. As amostras de fluido gengival serão analisadas através do ensaio imunoenzimático (ELISA) para determinar a expressão de proteínas relacionadas aos processos inflamatório, imune-regulador, destruição de colágeno, perda óssea e cicatrização. A avaliação dos periodontopatógenos presentes no biofilme também será realizada. Todos os parâmetros

clínicos registrados no início do estudo serão novamente avaliados aos 30, 60 e 90 dias após a realização do tratamento periodontal, bem como a coleta das amostras de sangue, fluido gengival e biofilme. Os dados serão agrupados e submetidos à análise estatística e, diferenças entre os grupos N-DP e H-DP serão avaliadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

OK

Recomendações:

OK

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

OK

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PELOTAS, 30 de Abril de 2015

**Assinado por:
Patrícia Abrantes Duval
(Coordenador)**

Endereço: Rua Prof Araújo, 465 sala 301
Bairro: Centro **CEP:** 96.020-360
UF: RS **Município:** PELOTAS
Telefone: (53)3284-4960 **Fax:** (53)3221-3554 **E-mail:** cep.farmed@gmail.com

Anexo 2

MOOSE (Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology) Checklist

A reporting checklist for Authors, Editors, and Reviewers of Meta-analyses of Observational Studies. You must report the page number in your manuscript where you consider each of the items listed in this checklist. If you have not included this information, either revise your manuscript accordingly before submitting or note N/A.

Reporting Criteria	Reported (Yes/No)	Reported on Page No.
Reporting of Background		
Problem definition	Yes ▼	4
Hypothesis statement	Yes ▼	4
Description of Study Outcome(s)	Yes ▼	4
Type of exposure or intervention used	Yes ▼	5
Type of study design used	Yes ▼	5
Study population	Yes ▼	5
Reporting of Search Strategy		
Qualifications of searchers (eg, librarians and investigators)	Yes ▼	4
Search strategy, including time period included in the synthesis and keywords	Yes ▼	5
Effort to include all available studies, including contact with authors	Yes ▼	5
Databases and registries searched	Yes ▼	5
Search software used, name and version, including special features used (eg, explosion)	Yes ▼	5
Use of hand searching (eg, reference lists of obtained articles)	Yes ▼	5
List of citations located and those excluded, including justification	Yes ▼	5
Method for addressing articles published in languages other than English	Yes ▼	N/A
Method of handling abstracts and unpublished studies	Yes ▼	5
Description of any contact with authors	Yes ▼	N/A
Reporting of Methods		
Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested	Yes ▼	5
Rationale for the selection and coding of data (eg, sound clinical principles or convenience)	Yes ▼	5
Documentation of how data were classified and coded (eg, multiple raters, blinding, and interrater reliability)	Yes ▼	5
Assessment of confounding (eg, comparability of cases and controls in studies where appropriate)	Yes ▼	5

Reporting Criteria	Reported (Yes/No)	Reported on Page No.
Assessment of study quality, including blinding of quality assessors; stratification or regression on possible predictors of study results	Yes ▼	6
Assessment of heterogeneity	Yes ▼	6
Description of statistical methods (eg, complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose-response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated	Yes ▼	6
Provision of appropriate tables and graphics	Yes ▼	17-24
Reporting of Results		
Table giving descriptive information for each study included	Yes ▼	17-20
Results of sensitivity testing (eg, subgroup analysis)	Yes ▼	8
Indication of statistical uncertainty of findings	No ▼	
Reporting of Discussion		
Quantitative assessment of bias (eg, publication bias)	Yes ▼	5
Justification for exclusion (eg, exclusion of non-English-language citations)	No ▼	
Assessment of quality of included studies	Yes ▼	5
Reporting of Conclusions		
Consideration of alternative explanations for observed results	Yes ▼	6-8
Generalization of the conclusions (ie, appropriate for the data presented and within the domain of the literature review)	Yes ▼	8
Guidelines for future research	Yes ▼	8
Disclosure of funding source	No ▼	