

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**Faculdade de Odontologia**  
**Programa de Pós-Graduação em Odontologia**



**Dissertação de Mestrado**

**Perfil inflamatório clínico periodontal e sistêmico de pacientes  
hipertensos**

**Isabella Schönhofen Manso**

**Pelotas, 2019**

**Isabella Schönhofen Manso**

**Perfil inflamatório clínico periodontal e sistêmico de pacientes  
hipertensos**

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

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Daniela Melchiors Angst

Co-orientadora: Profa. Dra. Natália Marcumini Pola

Pelotas, 2019

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

M289p Manso, Isabella Schönhofen

Perfil inflamatório clínico periodontal e sistêmico de  
pacientes hipertensos / Isabella Schönhofen Manso ;  
Patrícia Daniela Melchiors Angst, orientadora ; Natália  
Marcumini Pola, coorientadora. — Pelotas, 2019.

90 f. : il.

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

1. Biomarcadores. 2. Estudos transversais. 3.  
Hipertensão. 4. Periodontite. 5. Pressão sanguínea. I.  
Angst, Patrícia Daniela Melchiors, orient. II. Pola, Natália  
Marcumini, coorient. III. Título.

Black : D64

Isabella Schönhofen Manso

Perfil inflamatório clínico periodontal e sistêmico de pacientes hipertensos

Dissertação aprovada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre em Odontologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia de Pelotas, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 26/02/2019

Banca examinadora:

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Daniela Melchiors Angst (*Orientadora*)  
Doutora em Odontologia (área de concentração Clínica Odontológica/Periodontia) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Giovane Hisse Gomes  
Doutor em Ciências Odontológicas (área de concentração em Periodontia) pela Universidade de São Paulo

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Máisa Casarin  
Doutora em Ciências Odontológicas (área de concentração em Periodontia) pela Universidade Federal de Santa Maria

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tamara Kerber Tedesco (*Suplente*)  
Doutora em Ciências Odontológicas (área de concentração em Odontopediatria) pela Universidade de São Paulo

## **Agradecimentos**

À **Universidade Federal de Pelotas**, que resiste como instituição pública para todos, e que tenho muito orgulho de pertencer e carregar o nome em minha formação profissional.

À **Faculdade de Odontologia**, que tem sido uma extensão da minha própria casa há mais de sete anos e que, tenho certeza, seguirá servindo como modelo de instituição através da direção e seu corpo docente exemplar.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia**, que vem se fortalecendo a cada ano e oportunizando a formação de novos mestres e doutores para uma trajetória acadêmica de excelência.

À minha orientadora **Patrícia Angst**, que tem sido fundamental nesta etapa da minha vida acadêmica, sempre disponível e me oferecendo todo o suporte possível. Que me acolheu como uma verdadeira amiga, se fez presente em todos os momentos e não mediu esforços para atenuar a distância física em que nos encontrávamos no período final do nosso trabalho.

À minha co-orientadora **Natália Pola**, que me auxiliou em todas as dificuldades durante esta pesquisa e esteve sempre próxima me oferecendo todo o apoio. À minha colega, **Caroline Fernandes**, que compartilhou comigo desde os momentos de planejamento até a execução deste estudo.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul** pelo auxílio e incentivo que forneceu a este estudo. Ao **PROEX**, edital de excelência fornecido pela CAPES ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPel, pela liberação dos recursos que custearam os exames laboratoriais deste estudo.

Aos pacientes que foram incluídos neste estudo, pelo interesse e disponibilidade em fazer parte de uma pesquisa em ciências da saúde.

Aos meus pais, **José Luiz de Lima Manso** e **Suzana Morelli Schönhofen**, por todo amor e apoio que me dedicaram até aqui. Se agora me torno mestre, é devido a minha base forte e meus alicerces bem preparados por vocês. Ao meu irmão, **Leonardo Schönhofen Manso**, que é meu porto seguro e meu maior parceiro da vida. E a toda a minha família, que sempre me incentivou a buscar cada vez mais o conhecimento e aperfeiçoamento.

Ao meu melhor amigo e namorado, **Henrique Ziebell Salgado**, pelo amor e suporte nos momentos em que mais precisei. Eu sou porque tu és.

A todas as amizades que tenho e que me fazem mais forte. Às amizades que construí na pós-graduação e que a Odontologia me proporcionou, especialmente a **Helena Pinheiro** e **Julia Schwantz**, que se fizeram fortemente presentes neste período e que compartilham momentos importantes da vida comigo.

O meu mais sincero “muito obrigada” a todos os que estão de alguma forma presentes neste estudo e na minha vida.

*“Quando a educação não é libertadora, o sonho  
do oprimido é ser o opressor”.*

***Paulo Freire***

## **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 referido manual. <http://sisbi.ufpel.edu.br/?p=documentos&i=7>. Acesso em: <04 de fevereiro de 2019>.

## **Apresentação**

O presente estudo refere-se aos resultados parciais da avaliação transversal prevista em um estudo maior, em andamento, denominado **"Caracterização dos fenótipos inflamatório e microbiológico de pacientes normotensos e hipertensos com doença periodontal crônica"**. Este estudo primário maior foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFPel, nº CAAE 41088814.4.0000.5317 (Anexo 1), e todos participantes incluídos assinaram e receberam Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

## Resumo

MANSO, Isabella Schönhofen. **Perfil inflamatório clínico periodontal e sistêmico de pacientes hipertensos**. 2019. 90f. Dissertação (Mestrado em Odontologia, área de concentração em Clínica Odontológica, ênfase em Periodontia) – Programa de Pós Graduação em Odontologia. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019.

O objetivo deste estudo transversal foi caracterizar a condição periodontal e os marcadores inflamatórios sistêmicos de pacientes hipertensos. Para isto, até o momento, 35 pacientes hipertensos (grupo caso) e 35 indivíduos normotensos (grupo controle) foram incluídos e submetidos a um exame periodontal de boca toda e coleta de sangue. Os níveis plasmáticos de triglicerídeos, colesterol HDL e LDL, proteína C-reativa e fibrinogênio foram determinados em laboratório. Na análise de dados, Regressão de Poisson foi utilizada para estimar a associação entre hipertensão e periodontite moderada à grave (critérios CDC/AAP) ou condições inflamatórias periodontais. Após a estratificação dos indivíduos quanto à idade ( $<48$  ou  $\geq 48$  anos), não foram observadas diferenças significativas na prevalência de periodontite entre os grupos ( $p>0,05$ ). Da mesma forma, não foram observadas diferenças entre os grupos quanto aos marcadores inflamatórios sanguíneos, independentemente da estratificação por idade. No entanto, valores médios de pressão diastólica, número de indivíduos obesos, percentual médio de inflamação gengival e de sangramento à sondagem (SS) foram maiores em pacientes hipertensos com  $\geq 48$  anos de idade ( $p<0,05$ ) em comparação a indivíduos normotensos na mesma categoria de idade. Na análise ajustada, não houve associação significativa entre hipertensão e periodontite moderada à grave. Por outro lado, pacientes hipertensos apresentaram maior chance de ter  $>10\%$  dos sítios com SS (OR 2,808; IC 95% 1,39-5,66) ou sítios com Profundidade de Sondagem (PS)  $\geq 4\text{mm}$  (OR 1,736; IC 95% 1,01-3,25) quando comparados a indivíduos normotensos. A partir desses resultados preliminares, conclui-se que os pacientes hipertensos foram associados à presença de inflamação periodontal clinicamente relevante. Apesar disso, é necessário completar o protocolo do estudo para que conclusões mais precisas sejam estabelecidas, principalmente controlando a idade dos participantes.

**Palavras-chaves:** biomarcadores; estudos transversais; hipertensão; periodontite; pressão sanguínea.

## Abstract

MANSO, Isabella Schönhofen. **Periodontal clinical and systemic inflammatory profiles of hypertensive patients.** 2019. 90p. Dissertation (Master degree in Dentistry, concentration area in Clinic Dentistry, emphasis in Periodontics). Graduate Program in Dentistry. Federal University of Pelotas, Pelotas, 2019.

The aim of this cross-sectional study was to characterize the periodontal condition and systemic inflammatory markers of hypertensive patients. For this, until now, 35 hypertensive patients (case group) and 35 normotensive individuals (control group) were included and underwent to a full-mouth periodontal examination and blood collection. Plasma levels of triglycerides, HDL and LDL cholesterol, C-reactive protein and fibrinogen were laboratory determined. For data analysis, Poisson regression models were used to estimate the association between hypertension and moderate-to-severe periodontitis (CDC/AAP criteria) or periodontal inflammatory conditions. After individuals' age stratification (<48 or ≥48 years-old), no significant difference in periodontitis prevalence was observed between groups ( $p>0.05$ ). Similarly, no inter-group differences were observed regarding blood inflammatory markers, irrespective of age strata. Nevertheless, mean values of diastolic pressure, number of obese individuals, mean percentage of gingival inflammation and of bleeding on probing (BOP) were greater in ≥48 years-old hypertensive patients ( $p<0.05$ ), when compared to normotensive individuals in the same age strata. In adjusted analysis, there was no significant association between hypertension and moderate-to-severe periodontitis. On the other hand, hypertensive patients presented higher chance of have >10% BOP+ sites (OR 2.808; 95%CI 1.39-5.66) or Periodontal Probing Depth (PPD) ≥4mm sites (OR 1.736; 95%CI 1.01-3.25) in comparison with normotensive individuals. From these preliminary results, hypertensive patients were associated with the presence of periodontal inflammation clinically relevant. Despite this, it is necessary to complete the protocol of the study to made more precise conclusions can be made, especially controlling for age of the participants.

**Key-words:** biomarkers; blood pressure; cross-sectional studies; hypertension; periodontitis.

## Sumário

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| <b>1 Introdução.....</b>            | <b>12</b> |
| <b>2 Revisão de literatura.....</b> | <b>15</b> |
| <b>3 Objetivos.....</b>             | <b>40</b> |
| <b>4 Artigo 1.....</b>              | <b>41</b> |
| <b>5 Considerações finais.....</b>  | <b>68</b> |
| <b>Referências.....</b>             | <b>71</b> |
| <b>Apêndices.....</b>               | <b>81</b> |
| <b>Anexos.....</b>                  | <b>85</b> |

## 1 Introdução

A doença periodontal (DP) destrutiva, a Periodontite, se desenvolve a partir de um processo inflamatório induzido por um biofilme bacteriano em um indivíduo susceptível, e determina a perda das estruturas de suporte dos dentes (LÖE et al., 1986). No entanto, sugere-se que este processo infecto-inflamatório não é confinado apenas ao periodonto. Por exemplo, por meio da ulceração do epitélio da bolsa periodontal, alguns mediadores inflamatórios e mesmo bactérias poderiam alcançar a corrente sanguínea e se disseminar sistemicamente (TONETTI; VAN DYKE, 2013). Por essa razão, estudos observacionais têm relacionado a presença das doenças periodontais a algumas condições sistêmicas (ALBANDAR; SUSIN; HUGHES, 2018a; EUROPEAN FEDERATION OF PERIODONTOLOGY, 2016; SANZ et al., 2018).

Entre aquelas, a hipertensão arterial (HA) tem recebido recente atenção, sendo apontada como apresentando uma possível associação bidirecional com a periodontite (MARTIN-CABEZAS et al., 2016). A HA é uma doença multifatorial altamente complexa, na qual ocorre a elevação da pressão arterial (PA) em decorrência da interação entre fatores genéticos e ambientais (PADMANABHAN; CAULFIELD; DOMINICZAK, 2015; ROSSIER; BOCHUD; DEVUYST, 2017). Nestas interações, mecanismos inflamatórios e substâncias vasoativas são descritos como fatores participantes que determinam alterações no endotélio vascular e/ou contribuem para a formação inicial da aterosclerose; e, conseqüentemente, resultam na elevação da PA, a qual irá caracterizar a hipertensão de acordo com pontos de cortes estabelecidos (ANDROULAKIS et al., 2009; MELO et al., 2007; PAPAPANAGIOTOU et al., 2009; ROMANDINI et al., 2018).

É em decorrência da produção de mediadores inflamatórios que a periodontite, enquanto uma condição crônica e inflamatória, tem sido descrita como capaz de contribuir para a elevação da carga inflamatória sistêmica e, assim, estar associada à HA (GORDON et al., 2018; PAIZAN; VILELA-MARTIN, 2014; TSIOUFIS et al., 2011). Por exemplo, estudos têm indicado que pacientes com periodontite apresentam valores mais elevados de proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio, algumas das principais substâncias envolvidas

com alterações nos vasos sanguíneos, como o processo da aterosclerose (KOSTER et al., 1994; PARASKEVAS; HUIZINGA; LOOS, 2008; RIDKER et al., 2002).

Não obstante, existem indicativos de uma possível via bidirecional entre ambas as doenças. Estudos experimentais sugerem que a HA pode afetar a microvascularização periodontal e o metabolismo ósseo, o que teria potencial para determinar um agravamento da DP (BONATO et al., 2012; LEITE et al., 2005; LI et al., 2018). Por outro lado, esta via de associação ainda é pouco explorada e, em sua maioria, baseada em estudos em animais, justamente por sua maior complexidade.

Apesar desse entendimento inicial de uma associação entre a DP e a HA, duas revisões sistemáticas conduzidas sobre o assunto apontam a escassez de estudos de boa qualidade metodológica, principalmente com o uso de adequados critérios de diagnóstico para ambas as condições (MARTIN-CABEZAS et al., 2016; SILVA et al., 2018). Neste sentido, a condução de estudos controlados, valendo-se dos critérios diagnósticos mais atuais para a HA e também para a Periodontite, este, especialmente, baseado em um exame periodontal de toda a boca, ainda se faz necessário.

Confirmar se a periodontite e a HA estão relacionadas, principalmente pela via inflamatória local e sistêmica, tem impacto quando se pensa sob o ponto de vista de saúde pública, onde o manejo da periodontite poderia ser uma importante medida de prevenção e controle da HA, e das doenças cardiovasculares, como um todo (TSIOUFIS et al., 2011). No entanto, para dar o passo de estabelecer ensaios clínicos randomizados de tratamento periodontal em pacientes hipertensos, é ainda imprescindível identificar se de fato a periodontite é mais prevalente naqueles pacientes.

Sendo assim, esta dissertação de mestrado teve como objetivo avaliar o perfil clínico periodontal e inflamatório sistêmico de pacientes hipertensos e normotensos. Para isto, está sendo realizado um estudo transversal, com grupo comparação, que em seu protocolo considerou os critérios de diagnóstico periodontal propostos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças em associação com a Academia Americana de Periodontia (CDC/AAP) (EKE et al., 2012), e os critérios de HA sugeridos pela Associação Americana do Coração (WHELTON et al., 2018), bem como avaliou

marcadores inflamatórios sistêmicos tais como PCR, fibrinogênio e colesterol HDL. Os resultados aqui apresentados referem-se aos dados preliminares, de aproximadamente metade da amostra pretendida.

## **2 Revisão de literatura**

Esta revisão de literatura consiste em um artigo de revisão narrativa que foi submetido e encontra-se aceito para publicação na Revista Periodontia, da Sociedade Brasileira de Periodontologia (SOBRAPE) (Anexo 3). Por meio de uma revisão crítica da literatura sobre a inter-relação entre a Hipertensão e as Doenças Periodontais, o manuscrito intencionou a busca e a apropriação das informações disponíveis sobre o tema, as quais auxiliaram no embasamento da condução da investigação clínica e na redação do artigo principal da presente dissertação (Artigo 1).

**Quais são as evidências sobre a inter-relação entre a doença periodontal e a hipertensão arterial?**

**What is the evidence about the interrelationship between periodontal disease and arterial hypertension?**

**Isabella Schönhofen Manso<sup>1</sup>, Patrícia Daniela Melchiors Angst<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Odontologia, área de concentração em Clínica Odontológica/Periodontia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

<sup>2</sup> Professora adjunto de Periodontia, Departamento de Odontologia Conservadora, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

**Autor correspondente:**

Patrícia Daniela Melchiors Angst

Rua Ramiro Barcelos, 2492. Bairro Santana. CEP 90035-003. Porto Alegre, RS, Brasil. Telefone: +55 51 3308 5559

E-mail: patricia.angst@ufrgs.br

**Declaração de conflitos de interesse e fomento:**

Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse e apoio financeiro relacionados ao presente artigo.

## Resumo

O objetivo desse estudo foi discutir as evidências atuais sobre a associação entre a doença periodontal (DP) e a hipertensão arterial (HA). Por meio de uma revisão de literatura, analisou-se a relação entre ambas as doenças a partir de dados epidemiológicos, bem como o impacto destas em marcadores clínicos e inflamatórios. A HA é uma condição crônica caracterizada pelo aumento da pressão sanguínea nas artérias e acomete grande parte da população mundial. Uma interação entre fatores genéticos e ambientais tem sido reconhecida como responsável por esta elevação da pressão arterial (PA). Mecanismos inflamatórios e a liberação de substâncias vasoativas resultam em alterações no endotélio vascular, refletindo em uma diminuição da elasticidade dos vasos, e também contribuindo para a formação inicial da aterosclerose, o que resulta na elevação da PA. Paralelamente, a DP, sendo uma doença infecto-inflamatória, tem sido apontada como capaz de contribuir com a carga sistêmica de mediadores inflamatórios e, neste sentido, poderia estar relacionada à HA, inclusive com uma associação bidirecional. Estudos sugerem que a HA pode afetar vasos do periodonto, alterando a vascularização local e interferindo no processo de agressão-defesa dos tecidos de suporte, determinando o agravamento da DP. De fato, maior prevalência de DP em pacientes hipertensos é reportada, além da elevação sérica de indicadores inflamatórios (p.ex. proteína C reativa e fibrinogênio), que atuam na progressão da HA, em pacientes periodontais. Dessa forma, uma ligação entre a DP e a HA parece plausível, no entanto, uma associação causal ainda não está estabelecida.

**Palavras-chave:** estudos transversais; hipertensão; periodontite; pressão arterial.

**Abstract**

The objective of this study was to discuss current evidence about the association between periodontal disease (PD) and arterial hypertension (AH). Through a literature review, the relationship between both diseases was analyzed from epidemiological data, as well as their impact on clinical and inflammatory markers. AH is a chronic condition characterized by increased blood pressure in the arteries and affects a large part of the world population. An interaction between genetic and environmental factors has been recognized as responsible for this elevation of blood pressure (BP). Inflammatory mechanisms and the release of vasoactive substances results in vascular endothelium alterations, reflecting in a decrease of the elasticity of the vessels, and also contributing to the initial formation of atherosclerosis, which results in the elevation of BP. At the same time, PD, which is an infectious-inflammatory disease, has been identified as able to contribute to the systemic burden of inflammatory mediators and, in this sense, could be related to AH, including with a bidirectional association. Studies suggested that AH can affect periodontal vessels, changing the local vascularization and interfering in the aggressive-defense process of the supporting tissues, which determines the aggravation of PD. In fact, a higher prevalence of PD is reported in hypertensive patients, in addition to serum elevation of inflammatory indicators (e.g. c-reactive protein and fibrinogen), which act in the progression of AH, in periodontal patients. Thus, a link between PD and AH seems plausible; however, a causal association is not yet established.

**Key words:** cross-sectional studies; hypertension; periodontitis; blood pressure.

## Introdução

A Periodontite é uma condição destrutiva das estruturas de suporte dos dentes, a qual se desenvolve por meio de um processo inflamatório induzido por um biofilme bacteriano. Entretanto, esta condição não está presente em todos os indivíduos que possuem uma higiene bucal deficiente, ou seja, a expressão da doença requer um indivíduo suscetível (Page & Kornman, 1997). Neste sentido, embora nem todos os determinantes da suscetibilidade sejam conhecidos, alguns fatores como tabagismo e diabetes mellitus (DM) têm sido sugeridos como importantes condições de risco com efeitos variáveis no curso das doenças periodontais (DPs) (Tonetti *et al.*, 2018).

Por outro lado, o processo inflamatório da Periodontite não é confinado ao periodonto. Bactérias e mediadores inflamatórios podem alcançar a corrente sanguínea, via ulceração do epitélio da bolsa periodontal, se disseminar e propagar a produção de mediadores inflamatórios, sistemicamente. De fato, especialmente pela via inflamatória, estudos observacionais têm relacionado a presença das DPs a certas condições sistêmicas, como o DM, as doenças cardiovasculares (DCVs), síndrome metabólica, entre outras (EFP, 2016; Sanz *et al.*, 2018).

Nesse cenário, a Hipertensão Arterial (HA), uma condição crônica na qual a pressão sanguínea é elevada, tem recebido recente interesse em relação a uma possível associação bidirecional com as DPs (Martin-Cabezas *et al.*, 2016). Globalmente, a HA acomete em torno de 20-24% da população, mas com elevação desta taxa de acordo com a idade, etnia, e localização geográfica dos indivíduos (WHO, 2018). De importância, a HA é uma desordem inicial comum à maioria das DCVs, sendo considerada o mais importante fator

de risco para um evento cardiovascular precoce (Kannel & Larson, 1993), o que torna medidas terapêuticas desta condição como de grande valor para a saúde cardíaca como um todo.

Etiologicamente, a HA é uma doença multifatorial e altamente complexa, representando um grande enigma quando se consideram suas causas (Rossier *et al.*, 2017). Atualmente, tem-se reconhecido que a elevação da pressão arterial (PA) é decorrente de mecanismos inflamatórios e substâncias vasoativas, que levam a alterações no endotélio vascular, refletindo no estreitamento ou diminuição da elasticidade dos vasos; e/ou contribuem para a formação inicial da aterosclerose (Androulakis *et al.*, 2009). Neste modelo fisiopatológico, a Periodontite, contribuindo também para a elevação da carga inflamatória sistêmica, poderia estar associada à HA (Tsioufis *et al.*, 2011). Por outro lado, existem indicativos de uma via bidirecional entre ambas as doenças. Estudos experimentais sugerem que a HA pode afetar o metabolismo ósseo e a vascularização local interferindo no processo de agressão-defesa nos tecidos de suporte, determinando o agravamento da DP (Li *et al.*, 2017).

Pelo exposto, o objetivo desse estudo é discutir, por meio de uma revisão crítica da literatura, as evidências atuais sobre a associação entre as doenças periodontais destrutivas e a hipertensão arterial.

### **Metodologia – Revisão da literatura**

Historicamente, a inter-relação entre as DPs e algumas doenças sistêmicas foi inicialmente proposta em 1996 por Steven Offenbacher, sendo a área denominada como “Periodontia Médica”. Nesta temática, uma revisão

sistemática recente demonstrou que existem 57 condições sistêmicas em estudo a respeito da sua inter-relação com as DPs, e sendo a maior parte dessas pesquisas relacionadas às DCVs (Monsarrat *et al.*, 2016). E, dentre as DCVs, a HA tem figurado em estudos mais recentes, em geral, a partir do ano 2000.

Em verdade, as primeiras evidências de uma associação entre a Periodontite e a HA surgiram de um estudo em ratos, conduzido já em 1977 (Perlstein & Bissada, 1977). Neste estudo foi observado que ratos obesos e hipertensos mostraram resposta periodontal mais severa frente à colocação de fios de aço no ambiente subgengival de 2<sup>os</sup> molares superiores. No entanto, a HA isoladamente não foi um fator significativo em alterar a resposta periodontal frente àquele irritante local. Anos depois, em 2002, e em humanos, a inter-relação entre as duas doenças foi abordada na Suécia (Buhlin *et al.*, 2002). Os autores observaram que o auto-relato de sangramento gengival (SG) foi significativamente associado com maiores valores de PA, em uma amostra de 2839 respondentes a um questionário.

Desde então, o interesse nesse tema tem aumentado. Confirmando-se, por meio de uma busca simples na base de dados PUBMED/Medline, com a combinação das palavras-chaves “periodonto\*” e “hypertens\*”, é possível encontrar 640 títulos, sendo 263 destes referentes aos últimos 5 anos, e 40 somente em 2018. Neste sentido, a seguir, serão apresentados alguns estudos, relacionando, especialmente, seus achados epidemiológicos com as alterações em marcadores clínicos e inflamatórios, que sugerem a associação entre a Periodontite e a HA.

## Resultados e Discussão

### 1) A Hipertensão Arterial

Na HA a pressão arterial sanguínea é elevada, sendo atualmente definidos os seguinte valores:  $\geq 130$  mmHg de PA sistólica ou  $\geq 80$  mmHg de PA diastólica (Whelton *et al.*, 2018). É a condição mais prevalente entre todas as DCVs, com ocorrência global em torno de 20%, estimando-se afetar 333 milhões de indivíduos em países desenvolvidos, e 639 milhões, em países subdesenvolvidos. No Brasil, a prevalência estimada é de 26,7%, entre os homens, e 19,9% entre as mulheres (WHO, 2013). No entanto, a HA é reportada acometer  $>40\%$  da população em países africanos, e ser diretamente proporcional ao aumento da idade, atingindo 1 indivíduo a cada 10, na faixa etária de 20-30 anos, para 5 a cada 10 indivíduos, na faixa dos 50 anos (Kearney *et al.*, 2005). Essas variações reforçam a influência de vários fatores de risco para a HA, como a genética, o ambiente, e estilo de vida em que os pacientes estão inseridos, muito embora a sua etiologia ainda não seja totalmente entendida (Lawes *et al.*, 2008). Neste sentido, reconhece-se que cerca de 90% dos casos são idiopáticos e primários (hipertensão essencial), e dos 10% restantes, a maior parte é secundária a doenças renais.

Atualmente, diversos mecanismos são implicados na ocorrência da HA, tais como: 1) disfunção endotelial, com estreitamento e/ou perda de elasticidade dos vasos sanguíneos; 2) alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona e rins; 3) redução na biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e aumento do estresse oxidativo; e, 4) aterosclerose; onde estes mecanismos podem ocorrer isolada ou conjuntamente (Paizan & Vilela-Martin, 2014). Nestas interações, diversos mediadores inflamatórios participam,

especialmente a Proteína C Reativa (PCR), o Fibrinogênio, a Interleucina 6 (IL-6), o Colesterol LDL, etc (Androulakis *et al.*, 2009).

Paralelamente, ainda que a etiopatogênese esteja em aberto, o diagnóstico e manejo da HA assume extrema importância uma vez que esta condição é considerada, quantitativamente, como o fator de risco mais importante para as DCVs, sendo inclusive mais comum do que outros fatores de risco principais, como tabagismo e diabetes. Isso representa uma contribuição em ~54% de todos os casos de AVCs e 47% de todos os eventos de doenças cardíacas isquêmicas (Lewington *et al.*, 2002). Consequentemente, assumindo-se uma contribuição das DP's nos mecanismos envolvidos com a HA e, neste caso, realizando-se um adequado manejo das DP's, levanta-se a possibilidade destas medidas contribuírem para o controle da HA. Essa informação é possivelmente o grande motivo do interesse e crescente número de pesquisas nesta temática.

## **2) Inter-relação entre a Periodontite e a Hipertensão Arterial**

### **2.1) Efeito da Periodontite na Hipertensão Arterial:**

O plano de fundo da plausibilidade biológica de um efeito das DP's na elevação da PA é dado pela própria resposta imune do hospedeiro (devido à disseminação das toxinas bacterianas), e, consequentemente, pela potencialização sistêmica da inflamação local (dano imunológico), além do efeito microbiano direto no sistema vascular e alterações endoteliais (Tsioufis *et al.*, 2011).

Na confirmação desses mecanismos, estudos têm investigado os marcadores de inflamação sistêmicos em comum às duas condições. A

proteína PCR é um mediador da resposta inflamatória de fase aguda, produzida pelas células do fígado (hepatócitos) frente ao processamento de estruturas antigênicas e/ou em resposta a fatores liberados por macrófagos e adipócitos. É encontrada em altas concentrações em quadros infecciosos ou inflamatórios, sendo um importante marcador da aterosclerose quando em concentrações superiores a 1,0 mg/dL (10 mg/L) (Ridker *et al.*, 2002). O Fibrinogênio, produzido pelo fígado, é uma proteína que atua no final da cascata de coagulação, tendo impacto direto na agregação plaquetária, função endotelial e adesão dos monócitos. Quando em altas concentrações (>300 mg/dL), tem sido apontado como fator de risco para as DCs, especialmente por participar dos eventos tromboembólicos (Koster *et al.*, 1994). Outras evidências sugerem, ainda, que espécies reativas de oxigênio (ROS) podem ser um indicador, tanto para DP quanto para HA, visto que estas espécies, produzidas por neutrófilos (células abundantes em ambas doenças), parecem participar na destruição periodontal e no desequilíbrio do processo de oxidação/antioxidação, afetando negativamente o status oxidativo em todo o organismo (Touyz, 2004).

Neste sentido, Fujita *et al.* (2009) observaram que uma frequência reduzida de escovação dental foi associada a um aumento da prevalência de HA e a valores mais elevados de PCR e fibrinogênio. Além disso, uma revisão de literatura realizou uma meta-análise de 18 estudos caso-controle e sugeriu que a concentração de PCR em grupos com DP foi maior do que 1,56 mg/L, em comparação ao grupo controle (Paraskevas *et al.*, 2008). Frente a estes achados, aponta-se que o aumento de marcadores inflamatórios na corrente sanguínea de pacientes com DP severa pode promover dano às células

endoteliais e agravar a aterosclerose, aumentando assim o risco de HA deste indivíduo (Sesso *et al.*, 2003).

A partir dessas evidências, os mecanismos pelos quais as DP's podem contribuir na etiologia da HA são sugeridos principalmente como:

*a) Contribuição para a disfunção endotelial:* patógenos periodontais permeiam diretamente pela parede dos vasos, a partir da ulceração do epitélio da bolsa periodontal, e desencadeiam uma resposta inflamatória que eleva os níveis de mediadores inflamatórios locais, o que, por sua vez, promove a inflamação endotelial crônica. Além disso, estes patógenos podem cair na corrente sanguínea e sistemicamente contribuir com o processo inflamatório e situações como vasoespasmo e trombose, o que corrobora com achados de patógenos periodontais encontrados em lesões ateroscleróticas (Tsioufis *et al.*, 2011). Ainda, a invasão sistêmica por bactérias ou endotoxinas pode induzir infiltração de células inflamatórias em grandes artérias e a proliferação do músculo liso vascular, que constituem características importantes na aterogênese. Não obstante, um processo inflamatório pode aumentar a rigidez arterial (Vlachopoulos *et al.*, 2005), sendo provável que o perfil inflamatório causado pela DP esteja ligado a alterações da distensibilidade arterial.

*b) Alteração nos níveis de óxido nítrico (NO) e espécies reativas de oxigênio (ROS):* espécies reativas de oxigênio podem ser consideradas mediadoras da vasoconstrição e da inflamação vascular, enquanto a biodisponibilidade do NO está fortemente relacionada ao estado redox. Assim, ROS produzidas por neutrófilos infiltrados localmente na DP participam da destruição do tecido periodontal. Nesse sentido, um desequilíbrio na atividade oxidante/ antioxidante na cavidade oral pode influenciar negativamente o estado oxidante sistêmico, o

que justifica o aumento dos níveis séricos de metabólitos ROS e redução de antioxidantes (NO) em pacientes com periodontite (D'Aiuto *et al.*, 2010).

c) *Formação inicial do ateroma*: o ateroma se inicia com a injúria (seja mecânica, bioquímica ou imunológica) às células endoteliais, levando à expressão de moléculas de adesão por estas células. Os monócitos da corrente sanguínea são, então, recrutados para a região, aderindo-se e migrando através do endotélio, onde fagocitam moléculas de colesterol LDL e liberam citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez fazem a mediação da resposta inflamatória (Blankenberg *et al.*, 2003). As bactérias e seus produtos (LPSs), podem ser diretamente tóxicos às células endoteliais, promovendo a adesão de moléculas e a aderência de monócitos, bem como atuar no desenvolvimento da inflamação local nas artérias. LPSs podem também promover a conversão de macrófagos em células de espuma/gordura, tornando-se plausível que a infecção (ou a disseminação de produtos desta) seja o fator desencadeador/de progressão da aterosclerose (Melo *et al.*, 2007). Ademais, não somente pelo efeito direto, os patógenos periodontais também contribuem para o aumento sistêmico dos marcadores PCR, IL-1, IL-6, fibrinogênio e TNF- $\alpha$ ; fatores estes que contribuem para a aterosclerose (Cullinan & Seymour, 2013).

## **2.2) Efeito da Hipertensão nos Tecidos Periodontais:**

Inversamente, o conceito da HA afetando desfavoravelmente os tecidos periodontais não pode ser excluído. Os mecanismos pelos quais isso ocorre incluem a suscetibilidade em comum; os níveis aumentados de mediadores inflamatórios na circulação sanguínea em ambas as doenças assim como

infecção e alterações diretas nos vasos sanguíneos; e a possibilidade de reatividade cruzada interferindo na resposta imunológica inata e adaptativa.

Estudos experimentais demonstraram que a periodontite induzida em animais resulta em degeneração de colágeno e provoca um aumento no número de neutrófilos e osteoclastos no processo alveolar, o que resulta em reabsorção óssea (Bezerra *et al.*, 2000). Isso ocorre tanto em animais normotensos quanto em hipertensos, mas estudos afirmaram que a resposta inflamatória e a perda óssea são exacerbadas em ratos com HA (Castelli *et al.*, 1978; Leite *et al.*, 2005). Um destes estudos foi conduzido por (Bonato *et al.*, 2012), que verificaram que ratos com HA espontânea apresentaram maior perda óssea na presença de DP do que ratos normotensos. Ainda nesse estudo, ratos hipertensos mostraram um aumento do recrutamento de neutrófilos para o local da lesão após indução de DP e até mesmo na sua ausência. Este achado fortalece a ideia de que o acúmulo de neutrófilos pode ser maior em indivíduos hipertensos devido à presença da doença primária, e que a segunda fonte de inflamação (periodontite) resulta no recrutamento de um número ainda maior dessas células. De fato, o acúmulo de neutrófilos nos tecidos é uma característica da inflamação aguda, incluindo o processo de aterosclerose (Drechsler *et al.*, 2010). Não obstante, tem-se sugerido que HA pode acometer os vasos do periodonto induzindo o mau funcionamento de arteríolas, comprometendo o aporte de células de defesa ao local lesado, e também o processo de reparo (Androulakis *et al.*, 2009; Castelli *et al.*, 1978).

No entanto, apesar desses estudos iniciais, este campo de pesquisa ainda é pouco explorado, sendo a maior parte das evidências oriundas de

modelos animais, e com resultados ainda a serem confirmados em estudos clínicos, com adequado tamanho amostral, e por delineamentos prospectivos.

### **3) Corpo de evidências acerca da inter-relação entre as DPs e a HA**

#### **3.1) Estudos transversais e caso-controle:**

Após o estudo de 2002, Buhlin *et al.* investigaram se pacientes com DP severa apresentavam maiores concentrações de marcadores inflamatórios no plasma (Buhlin *et al.*, 2003). Para isto, avaliaram em 46 pacientes saudáveis e 50 com periodontite severa os níveis de citocinas pró-inflamatórias, colesterol LDL, índice de massa corporal, e PA. Muito embora os autores não tenham observado valores de PA sistólica ou diastólica diferentes entre grupos teste e controle, observaram que as diferenças sorológicas em pacientes periodontais envolviam maiores valores dos marcadores de risco para aterosclerose, o que forneceria informações sobre a associação epidemiológica entre as DPs e as DCs, de uma forma geral.

Como já apresentado, um estudo transversal realizado no Japão, com 54551 participantes, demonstrou que indivíduos que dificilmente escovavam os dentes exibiam maior risco para a HA, diabetes e dislipidemia, quando comparados com aqueles que escovavam os dentes regularmente após cada refeição (Fujita *et al.*, 2009). Aliado a esse resultado, Tsakos *et al.* (2010) avaliaram a associação entre DP e os valores de PA em um estudo populacional com indivíduos com  $\geq 17$  anos, nos Estados Unidos, a partir da pesquisa NHANES III. Estes autores avaliaram dados de 6617 homens e 7377 mulheres que foram submetidos a exame periodontal e aferição de PA, e relataram que a média de PA sistólica foi maior entre os participantes com DP

moderada ou severa em comparação com a periodontite leve, em quase todas as faixas etárias, mas com maior destaque na faixa etária de 45-65 anos. Ainda, demonstrou-se que a quantidade de SG e os níveis de marcadores inflamatórios nos tecidos periodontais foi significativamente associada à elevação da PA sistólica e à ocorrência da HA. E que a PA sistólica média poderia aumentar 0,5mmHg, acompanhando aumento de 10% na quantidade de SG, após análise ajustada. Não obstante, os resultados de Desvarieux *et al.* (2010) indicam que a carga patogênica da DP é positivamente associada à PA e que a prevalência de HA aumenta 3,05 vezes após ajuste para outros fatores de risco.

Paralelamente, afim de investigar a associação entre diferentes parâmetros clínicos periodontais e a HA, Engström *et al.* (2007) avaliaram 1239 pacientes com idade entre 35 e 65 anos, os quais foram submetidos a aferição da PA e exames intrabuciais. Observou-se que a prevalência de bolsas periodontais profundas estava associada à maior PA diastólica. Wan Majdiah *et al.* (2017) também avaliaram a associação entre a HA e os parâmetros periodontais em pacientes com periodontite crônica, onde 90 registros de pacientes tratados em uma clínica odontológica da Malásia, entre 2010 a 2013, foram recuperados e revisados quanto ao diagnóstico de DP e de HA. Observou-se que pacientes com periodontite crônica e HA contabilizaram 12,2%. Não houve associação significativa entre o índice de placa, o índice de gengivite e a profundidade de sondagem (PS) com a HA. Entretanto, a perda de inserção clínica (PI) foi significativamente maior em indivíduos hipertensos com periodontite comparado aos pacientes normotensos com a doença. Assim, os autores sugeriram uma possível associação entre a PI e a HA. No mesmo

sentido, o estudo de Gordon *et al.* (2018) tentou também associar ambas as doenças em mulheres. Para tanto, os autores relacionaram os parâmetros de DP com a PA sistólica e a HA, em 1341 mulheres em pós-menopausa. Observou-se que a PI e o número de dentes ausentes foram associados com maior PA sistólica entre aquelas que não utilizam medicação anti-hipertensiva, inclusive em modelos ajustados.

Por outro lado, existem também relatos na literatura acerca da ausência de associação entre a HA e as DPs. Em estudo transversal realizado por Ollikainen *et al.* (2014) foram avaliados 1296 indivíduos não-diabéticos e não-fumantes, com idade entre 30 e 49 anos, através do número (%) de dentes com PS  $\geq 4$ mm ou  $\geq 6$ mm, do número de sextantes com sangramento gengival, e da PA. Os resultados demonstraram ausência de associação entre HA e o número de dentes com PS  $\geq 4$ mm ou  $\geq 6$ mm, ou o número de sextantes sangrantes.

### **3.2) Estudos longitudinais:**

Apenas dois estudos prospectivos avaliando a inter-relação entre as duas condições estão disponíveis na literatura, e os resultados são contraditórios. Um destes foi um estudo longitudinal buscando avaliar a relação entre a DP auto-relatada e a perda dentária com a incidência de HA, em uma coorte de profissionais da saúde (Rivas-Tumanyan *et al.*, 2013). Coletou-se dados da severidade da perda óssea periodontal, número de dentes/perdas dentárias, além do desenvolvimento de HA por meio de questionários com 31543 homens (idade entre 40 e 75 anos) sem história prévia de HA e que tinham conhecimento sobre saúde bucal. Identificou-se 10828 casos de HA ao longo

de 20 anos de acompanhamento. No entanto, após ajuste, não foi encontrada associação significativa entre a incidência de HA e a DP.

O segundo estudo, realizado por Kawabata *et al.* (2015), incluiu 2588 estudantes que foram submetidos a exames ao entrar e antes de concluir a graduação. A associação entre DP, assim como o % de sangramento à sondagem (SS), os escores do índice periodontal comunitário e as mudanças na PA foram determinados. Os resultados demonstraram que o risco de HA foi significativamente associado à DP, definida como a presença  $PS \geq 4\text{mm}$  e  $SS \geq 30\%$ , em participantes com pré-hipertensão ao início do estudo.

### **3.3) Revisões sistemáticas da literatura:**

Martin-Cabezas *et al.* (2016) conduziram uma meta-análise, afim de determinar a magnitude da associação entre as DPs e a HA. Vinte e cinco estudos foram incluídos na revisão, e destes, 16 apresentavam dados adequados para a meta-análise. Os resultados demonstraram que HA foi positivamente associada com a presença de periodontite moderada à severa. Por outro lado, quando somente estudos com adequados critérios de diagnóstico para DP e HA foram considerados, indivíduos com periodontite severa apresentaram uma chance 64% maior de ter HA. Assim, os autores concluíram que indivíduos com DP, especialmente na forma severa, apresentam maiores chances de ter HA. Contudo, os autores reportaram também escassez de estudos de boa qualidade metodológica, principalmente com o uso de adequados critérios de diagnóstico, tanto da DP como da HA. Dessa forma, e devido à ausência de estudos prospectivos, sugeriu-se que nenhuma conclusão pode ser ainda estabelecida na relação causal entre ambas as condições.

No ano de 2018, os resultados de uma nova revisão sistemática sobre o tema foram apresentados na 35<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica. Nesta revisão, pode-se observar uma prevalência de 48-60% de periodontite em pacientes hipertensos, a partir de 9 estudos incluídos na meta-análise. Quando analisadas pelo grau de severidade, a prevalência de periodontite moderada foi de 33-34%, e de periodontite severa, de 37-21%. Frente a este resultados, os autores demonstraram que pacientes hipertensos apresentaram alta prevalência de periodontite crônica, principalmente na forma moderada. No entanto, alta taxa de heterogeneidade também foi observada (Silva *et al.*, 2018).

#### **4) Associação, causalidade ou casualidade?**

Epidemiologicamente, a relação entre HA e DP tem sido avaliada em diferentes estudos ao longo das últimas décadas. Muito embora alguns estudos iniciais possam ter apontado uma correlação entre as doenças que pode ser causada por vários fatores de risco comuns entre ambas, estudos mais recentes, com análises ajustadas, tem interpretado a saúde bucal precária e, principalmente, a ocorrência das DPs, como potenciais indicadores de risco para a HA. No entanto, dados prospectivos são escassos e inconclusivos, não permitindo ainda a determinação de qual é o impacto de uma doença em relação à outra (Tonetti *et al.*, 2013).

No entanto, sabe-se que a identificação de fatores de riscos para a progressão da HA é de alta prioridade, visto que esta continua sendo uma doença crônica com grande impacto em desfechos maiores, como as DCVs (WHO, 2018). Além disso, muito embora fatores de risco, como obesidade,

tabagismo, níveis elevados de colesterol e triglicerídeos sejam reconhecidos, esses fatores explicam apenas 50% de todos os casos (Law *et al.*, 2009; Strazzullo *et al.*, 2009). Assim, se a DP de fato contribui via inflamação sistêmica para o estabelecimento da HA, o impacto de se diagnosticar DP em pacientes com HA faria com que estes pacientes fossem encaminhados para tratamento adequado, e, com o controle da DP, uma diminuição na PA poderia também ocorrer.

Neste sentido, um estudo recente buscou determinar o impacto do tratamento periodontal na HA. Zhou *et al.* (2017) exploraram a possibilidade do tratamento periodontal, em modalidade “full-mouth” com uso local de antibiótico, diminuir os níveis de PA em pacientes pré-hipertensivos com DP. Um total de 107 pacientes foi randomizado: 47 no grupo controle – somente raspagem supragengival; e 48 no grupo teste. Os resultados demonstraram que as condições periodontais foram significativamente melhoradas após 6 meses no grupo teste. Em paralelo, a PA sistólica e diastólica foram extremamente reduzidas neste grupo, enquanto a redução nos níveis de PA foi relacionada à melhora na PS. Estes dados demonstram pela primeira vez na literatura que o tratamento periodontal sem a utilização de qualquer medicação anti-hipertensiva pode ser um meio auxiliar para reduzir os níveis de PA em pacientes pré-hipertensivos com DP.

## **Conclusões**

As evidências sugerem uma ligação entre a DP e a HA; ainda que uma associação causal não tenha sido demonstrada. Assim, espera-se que estudos futuros, longitudinais e de intervenção, sejam desenvolvidos para que se

possibilite uma compreensão mais clara dos mecanismos biológicos que permeiam a relação entre ambas as doenças. No entanto, é evidente que médicos e cirurgiões-dentistas devem realizar um trabalho conjunto com o intuito de instruir seus pacientes sobre a importância da boa saúde bucal como parte dos cuidados com a saúde geral, o que auxiliaria na prevenção de problemas cardiovasculares, e, entre estes, a HA.

### **Referências bibliográficas**

1. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* 1997;14:9–11.
2. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol* 2018;45 Suppl 20:S149–61.
3. EFP – European Federation of Periodontology. Manifesto – Perio and General Health. 2016. Disponível em: [http://www.efp.org/efp-manifesto/EFP\\_manifesto\\_full\\_version\\_2016.pdf](http://www.efp.org/efp-manifesto/EFP_manifesto_full_version_2016.pdf)
4. Sanz M, Cieriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol* 2018;45:138–49.
5. 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. *Am Heart J* 2016;180:98–112.
6. WHO – World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data: Blood Pressure. WHO 2018. Disponível em: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/blood\\_pressure\\_prevalence/en/http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/blood\\_pressure\\_prevalence/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence/en/http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence/en/)
7. Kannel WB, Larson M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. *Cardiology* 1993;82:137–52.

8. Rossier BC, Bochud M, Devuyst O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology (Bethesda)* 2017;32:112–25.
9. Androulakis ES, Tousoulis D, Papageorgiou N, Tsioufis C, Kallikazaros I, Stefanadis C. Essential Hypertension. *Cardiol Rev* 2009;17:216–21.
10. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis* 2011;219:1–9.
11. Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L, et al. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD009197.
12. Monsarrat P, Blaizot A, Kémoun P, Ravaud P, Nabet C, Sixou M, et al. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *J Clin Periodontol* 2016;43:390–400.
13. Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;43:707–19.
14. Buhlin K, Gustafsson A, Håkansson J, Klinge B. Oral health and cardiovascular disease in Sweden. *J Clin Periodontol* 2002;29:254–9.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, 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. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127–248.
16. World Health Organization (WHO). A global brief on hypertension | A global brief on Hypertension. 2013. Disponível em: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/)
17. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–23.
18. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease 2001. *Lancet* 2008;371:1513–8.
19. Paizan MLM, Vilela-Martin JF. Is there an association between periodontitis

- and hypertension? *Curr Cardiol Rev* 2014;10:355–61.
20. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
  21. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557–65.
  22. Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briët E, Vandenbroucke JP. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1994;71:719–22.
  23. Touyz RM. Reactive Oxygen Species, Vascular Oxidative Stress, and Redox Signaling in Hypertension. *Hypertension* 2004;44:248–52.
  24. Fujita M, Ueno K, Hata A. Lower frequency of daily teeth brushing is related to high prevalence of cardiovascular risk factors. *Exp Biol Med* 2009;234:387–94.
  25. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:277–90.
  26. 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.
  27. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Rundek T, Boden-Albala B, Sacco RL, et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J Hypertens* 2010;28:1413–21.
  28. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation* 2005;112:2193–200.
  29. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res* 2010;89:1241–

- 6.
30. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;170:191–203.
31. Melo S, Yugar-Toledo J, Coca A, Moreno Júnior H. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo Arterial hypertension, atherosclerosis and inflammation: the endothelium as target organ. *Rev Bras Hipertens* 2007;14:234–8.
32. Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontol 2000* 2013;62:271–86.
33. Bezerra MM, de Lima V, Alencar VB, Vieira IB, Brito GA, Ribeiro RA, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2000;71:1009–14.
34. Leite CLA, Redins CA, Vasquez EC, Meyrelles SS. Experimental-induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 2005;27:523–31.
35. Castelli WA, Diaz-Perez R, Nasjleti CE, Caffesse RG. Effect of renovascular hypertension on the morphology of oral blood vessels. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:576–82.
36. Bonato CF, do-Amaral CCF, Belini L, Salzedas LMP, Oliveira SHP. Hypertension favors the inflammatory process in rats with experimentally induced periodontitis. *J Periodontal Res* 2012;47:783–92.
37. Drechsler M, Megens RTA, van Zandvoort M, Weber C, Soehnlein O. Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis. *Circulation* 2010;122:1837–45.
38. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegård J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J* 2003;24:2099–107.
39. 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. *J Hypertens* 2010;28:2386–93.
40. Engström S, Gahnberg L, Högberg H, Svärdsudd K. Association between high blood pressure and deep periodontal pockets: a nested case-referent study. *Ups J Med Sci* 2007;112:95–103.
41. Wan Majdiah W, Siti Norsuryani S, Azelinda A, Haslina T. Hypertension and

- its association with periodontal parameters in chronic periodontitis. *HEJ* 2017;8(1):1–9.
42. Gordon JH, LaMonte MJ, Genco RJ, Zhao J, Cimato TR, Hovey KM, et al. Association of clinical measures of periodontal disease with blood pressure and hypertension among postmenopausal women. *J Periodontol* 2018;89(10):1193-202.
  43. Ollikainen E, Saxlin T, Tervonen T, Suominen AL, Knuuttila M, Jula A, et al. Association between periodontal condition and hypertension in a non-smoking population aged 30-49 years: results of the Health 2000 Survey in Finland. *J Clin Periodontol* 2014;41:1132–8.
  44. Rivas-Tumanyan S, Campos M, Zevallos JC, Joshipura KJ. Periodontal Disease, Hypertension, and Blood Pressure Among Older Adults in Puerto Rico. *J Periodontol* 2013;84:203–11.
  45. 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. *Am J Hypertens* 2015:hvp117.
  46. Silva C, Teixeira L, Amaral C, Angst P, Rosa W, Pola N. Prevalência de periodontite crônica em pacientes hipertensos: revisão sistemática e meta-análise. In 35a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica. 2018 Set 2-4. Campinas, SP. ANAIS - Suplemento BOR, p. 417. Disponível em: <http://www.sbpqo.org.br/hotsite2018/anais.asp>
  47. Tonetti MS, Van Dyke TE, Working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 2013;40 Suppl 14:S24-9.
  48. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala N-B, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009;339:b4567.
  49. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665–b1665.
  50. Zhou Q-B, Xia W-H, Ren J, Yu B-B, Tong X-Z, Chen Y-B, et al. Effect of Intensive Periodontal Therapy on Blood Pressure and Endothelial

Microparticles in Prehypertensive Patients With Periodontitis: A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol* 2017:1–20.

### **3 Objetivos**

#### **3.1 Objetivo geral:**

Caracterizar o perfil clínico periodontal e marcadores inflamatórios sistêmicos de pacientes hipertensos em comparação a indivíduos normotensos.

#### **3.2 Objetivos específicos:**

- Descrever e comparar os indicadores clínicos periodontais, e sua interpretação diagnóstica, em pacientes hipertensos e normotensos;
- Investigar os níveis plasmáticos dos indicadores inflamatórios (PCR, fibrinogênio, triglicerídeos, e colesterol HDL e LDL) em pacientes hipertensos e normotensos,
- Identificar o impacto da hipertensão na prevalência das doenças periodontais e em critérios inflamatórios clínicos, após ajustes para possíveis fatores associados.

#### **3.3 Hipótese:**

A hipótese do estudo foi de que pacientes hipertensos apresentariam perfil periodontal mais grave, em decorrência de um perfil inflamatório sistêmico acentuado, quando comparados a pacientes normotensos.

#### **4 Artigo 1**

### **Periodontal condition and systemic inflammatory markers in Hypertensive patients – Preliminary results**

Manso IS, Silva CF, Pola NM, Angst PDM

(O artigo está formatado para publicação no *Journal of Clinical Periodontology*)

## **Periodontal condition and systemic inflammatory markers in Hypertensive patients – Preliminary results**

Manso IS<sup>1</sup>, Silva CF<sup>1</sup>, Pola NM<sup>1</sup>, Angst PDM<sup>1,2</sup>

1 Graduate Program in Dentistry, Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

2 Department of Conservative Dentistry, School of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

**Running title:** Periodontal condition in Hypertension

**Key words:** arterial pressure, biomarkers, cross-sectional study, hypertension, periodontitis

### **Corresponding author:**

Patricia D. Melchiors Angst

R. Ramiro Barcelos 2492. Porto Alegre, RS, Brazil. Zip Code: 90030-035

E-mail: patricia.angst@ufrgs.br

Phone: +55 51 3308 5318

**Conflict of Interest and Source of Funding:** The authors declare no conflict of interest related to this study. The Coordination for the Improvement of Higher Level Education Personnel (CAPES), Brasilia, Distrito Federal, Brazil, was responsible for a scholarship for CFS during the study. Foundation for Research Support of Rio Grande do Sul (FAPERGS), Porto Alegre, RS, Brazil (Process 16/2551-0000186-3), and CAPES, via Programa de Excelência Acadêmica – PROEX, financially supported the study.

**Abstract**

*Aim:* To cross-sectionally characterize the periodontal condition and systemic inflammatory markers of hypertensive patients.

*Methods:* 35 hypertensive patients (case group) and 35 normotensive individuals (control group) underwent to a full-mouth periodontal examination and blood collection. Plasma levels of triglycerides, HDL and LDL cholesterol, C-reactive protein and fibrinogen were laboratory determined. Poisson regression analyses were used to estimate the association between hypertension and moderate-to-severe periodontitis (CDC/AAP criteria) or periodontal inflammatory conditions.

*Results:* After age stratification ( $<48$  or  $\geq 48$  years), no difference in periodontitis prevalence was observed between groups ( $p > 0.05$ ). Similarly, no inter-group differences were observed regarding blood inflammatory markers, irrespective of age strata. Nevertheless, diastolic pressure, obesity, gingival inflammation and bleeding on probing (BOP) were greater in  $\geq 48$  years hypertensive patients ( $p < 0.05$ ). In adjusted analysis, there was no significant association between hypertension and moderate-to-severe periodontitis. Notwithstanding, hypertensive patients presented higher chance of have  $>10\%$  BOP+ sites (OR 2.808; 95%CI 1.39-5.66) or Periodontal Probing Depth  $\geq 4\text{mm}$  sites (OR 1.736; 95%CI 1.01-3.25) than normotensive individuals.

*Conclusion:* From these preliminary results, hypertensive patients were associated with more pronounced periodontal inflammation. Despite this, it is necessary to complete the protocol of the study to made more precise conclusions, especially controlling for age of the participants.

**Clinical relevance**

*Scientific rationale for the study:* Information regarding the inter-relationship between periodontitis and arterial hypertension is most based on studies with arbitrary and heterogeneous diagnosis criteria.

*Principal findings:* Although no significant association between hypertension and moderate-to-severe periodontitis was observed, hypertensive patients presented greater chance to present clinically relevant periodontal inflammation (BOP>10% or PPD $\geq$ 4mm). Nevertheless, no differences in systemic inflammatory markers were observed between hypertensive e normotensive individuals.

*Practical implications:* Despite the association between hypertensive status and presence of periodontal inflammation, these preliminary results are not able to confirm the inflammatory way as the biological mechanism linking both conditions.

## Introduction

From a pre-established gingival inflammation, susceptible individuals can present destruction of the teeth supportive tissues as the result of a dysbiosis between the host-defense mechanisms and the presence of a subgingival bacterial biofilm (Löe, Anerud, Boysen, & Morrison, 1986; Meyle & Chapple, 2015). This process characterizes the Periodontitis, which is reported to affects about 11% of worldwide population in its severe form (Kassebaum et al., 2014). Nevertheless, it has been suggested that this infectious-inflammatory process is not confined only to the periodontium. For example, through epithelium ulceration on the periodontal pocket, some local inflammatory mediators and even bacteria can reach the bloodstream and spread systemically (Tonetti & Van Dyke, 2013). This concept is the base of the Periodontal Medicine (Offenbacher et al., 1996). Accordingly, observational studies have reported associations between the presences of periodontal diseases to some systemic conditions (Albandar, Susin, & Hughes, 2018; European Federation of Periodontology, 2016).

Recently, arterial hypertension (AH) has received attention by a possible bidirectional association with periodontitis (Monsarrat et al., 2016). AH is a highly complex multifactorial disease in which blood pressure (BP) is elevated as the result of an interaction between genetic and environmental factors (Padmanabhan, Caulfield, & Dominiczak, 2015; Rossier, Bochud, & Devuyst, 2017). In these interactions, inflammatory mechanisms and vasoactive substances are described as contributing factors that determine changes in vascular endothelium and/or contribute to the atherosclerosis development; that, in turn, lead to the elevation of BP (Androulakis et al., 2009; Melo, Yugar-Toledo, Coca, & Moreno Júnior, 2007). In this scenario, as periodontitis is a chronic infecto-inflammatory condition involved with the production of several inflammatory mediators, it has been described as able to contribute to the elevation of total systemic inflammatory burden and, thus, might be associated with AH (Paizan & Vilela-Martin, 2014; Romandini, Laforì, Romandini, Baima, & Cordaro, 2018; Tsioufis, Kasiakogias, Thomopoulos, & Stefanadis, 2011). Corroborating these observations, studies have indicated that patients with periodontitis have higher levels of C-reactive protein (CRP) and fibrinogen, some of the major substances involved with changes in blood vessels (Koster et al., 1994; Paraskevas, Huizinga, & Loos, 2008; Ridker, Rifai, Rose, Buring, & Cook, 2002; Sesso et al., 2003).

Nevertheless, there are evidences of a possible bidirectional pathway between both diseases. Experimental studies have suggested that AH may affect local tissues vascularization and bone metabolism, potentially leading to a worsening of periodontal diseases (PDs) (Bonato, do-Amaral, Belini, Salzedas, & Oliveira, 2012; Leite, Redins, Vasquez, & Meyrelles, 2005; Li et al., 2018). On the other hand, this route of association is still few explored and mostly based on animal studies due to its greater complexity.

Regardless of the way of association, two recent systematic reviews have reported an association between hypertension and greater prevalence of moderate and severe periodontitis (Martin-Cabezas et al., 2016; Silva et al., 2018). Nonetheless, both investigations pointed out the scarcity of studies with high methodological quality, mainly using adequate diagnostic criteria for both conditions. Accordingly, the conduction of controlled studies, using the most recent and appropriated criteria for both AH and periodontitis (with this last being based on a full-mouth examination), are still necessary. Furthermore, there is a need for investigations also taking a look into the systemic inflammatory profiles in the hypertensive patients, aiming to contribute to the evidences of a relationship mainly drove by the inflammatory pathway.

The confirmation that periodontitis and AH are related might have an important impact from the point of view of public health. Clarifying, if periodontitis has influence in AH the management of periodontitis would became a potential measure for prevention and/or control of AH and cardiovascular diseases (Tsioufis, Kasiakogias, Thomopoulos & Stefanadis, 2011). Nonetheless, before the conduction of a clinical trial, the association hypothesis should be properly established in an observational design. By foregoing, this study aimed to evaluate the periodontal condition and systemic inflammatory markers in hypertensive patients in comparison with and normotensive individuals.

## **Methods**

### **Study design and ethical considerations**

This study is reporting the preliminary results from a cross-sectional investigation with a control group of systemically healthy individuals. This report is following the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology statements (STROBE) (von Elm et al., 2008).

The study protocol was in agreement with Helsinki Declaration and was submitted and approved by the Ethics Committee in Research of the Medicine School of Federal University of Pelotas (UFPel) (#1.043.441). All volunteers were invited to participate and signed a Consent form previously their inclusion in the study.

### **Sample**

The study involved individuals from Pelotas city, Rio Grande do Sul state, southern Brazil. Hypertensive patients were sought at Doutor Amilcar Gigante Health Research Center, a public hospital from Federal University of Pelotas (UFPel), as well as by recruitment publicity in Internet (social medias) and medical clinics. Normotensive individuals were invited by the same recruitment publicity and also in person, when involving the relatives of the hypertensive patients included. The enrollment period covered April 2018 to January 2019. All data were collected in a dental office either in the Doutor Amilcar Gigante Health Research Center or in the School of Dentistry of UFPel.

### **Sample size calculation:**

The calculation was based on an Odds Ratio of 2.80 (Kawabata et al. 2016), and considering the worst scenario for periodontitis prevalence (e.g.: 50%), and aiming a power of 80%, with a significance level of 5%. Based on these values, the estimated sample size was 65 individuals for group (case group: hypertensive; and control group: normotensive patients), totalizing 130 participants.

### **Eligibility criteria**

Patients of both sexes, with age between 35 and 70 years, presenting at least 4 natural teeth, and that agree to participate were eligible for the study. Then, a screening examination was carried out in order to confirm the inclusion criteria to the respective groups (as described below) or the following not inclusion characteristics: smoking habit; diabetes; autoimmune diseases; self-reported pregnancy; use of antibiotics, anti-inflammatory or immunosuppressive medications in the last 3 months; history of stroke or myocardial infarction; history of periodontal treatment in the last 12 months; and/or current use of fixed orthodontic appliance. The specific criteria for each experimental group were as below:

- Case group (hypertensive patients): Diagnosis of arterial hypertension [e.g.: systolic pressure  $\geq 130$  mmHg and diastolic pressure  $\geq 80$  mmHg (Whelton et al., 2018)] established more than 6 months previously the study beginning and current use of anti-hypertensive medicines;
- Control group (normotensive patients): Systemically healthy patients with negative history of arterial hypertension and presenting systolic pressure  $< 130$  mmHg and diastolic pressure  $< 80$  mmHg (Whelton et al., 2018).

The individuals in control group were selected in order to maintain a similar proportion of men and women in comparison with the case group. In details, from the inclusion of a hypertensive patient, it was sought a normotensive individual, with the same gender, ideally from the same place (e.g.: general population or Doutor Amilcar Gigante Health Research Center) and, if possible, being a relative or neighbor of the case patient already included.

Patients identified with high BP during the screening, which had not presented previous history of hypertension, were forwarded to a medical reference for cardiologic evaluation and were not included in the study.

### **Data collection**

The investigation was conducted according the following sequence:

- 1st Day: Socio-demographic interview, physical and periodontal examinations, oral and written instructions about the blood tests;
- 2nd Day: Blood collection for laboratory analysis.

### **Dialoged interview**

A questionnaire to obtain demographic, behavioral and socioeconomic data as well as to investigate dental and general health conditions of the selected individuals was applied to the patients by trained examiners. In this interview, detailed information about the systemic condition of the patients, e.g., time since the diagnosis (for hypertensive individuals), medications used, etc., was sought. If necessary, previous medical examinations were requested from patients.

### **Physical evaluation**

All volunteers underwent to physical exams as follow: arterial pressure gauging, weight, height, and waist circumference. These exams were done to determine the

obesity (by calculating the Body Mass Index), and metabolic syndrome [by the combination of waist circumference value, blood pressure mean, and plasma levels of triglycerides, HDL cholesterol and fasting blood glucose (which were collected at blood analysis)] in the included individuals.

### **Arterial blood pressure measurement**

The BP was measured with the patients in the sitting position, after 5 minutes of resting (IBGE, 2013). The measurement was performed in triplicate, with intervals of 2 minutes between them, by using a digital device (HEM-7113, OMRON, São Paulo, SP, Brazil). All BP measurements for the patient were registered. After, a mean was generated for both systolic and diastolic values to determine the patient final BP values.

### **Clinical periodontal examination**

Full-mouth periodontal examination (except to 3rd molars) was performed in six sites of tooth using a North Carolina probe (CP-15mm, Neumar Instrumentos Cirúrgicos, São Paulo, SP, Brazil). The following indicators were evaluated: Visible Plaque Index (VPI) and Gingival Bleeding Index (GBI) (Ainamo & Bay, 1975), Periodontal Probing Depth (PPD), Bleeding on Probing (BOP), and Clinical Attachment Loss (CAL). PPD and CAL values were measured in millimeters and rounded to the nearest upper whole millimeter.

### **Reproducibility process:**

Two trained and calibrated examiners performed the PPD and CAL measurements. The calibration process was conducted in 10 volunteers with different periodontal conditions, before the study beginning, through repeated exams of PPD and CAL, with intervals of at least 1 hour between them. The Intra-class Correlation Coefficient (ICC) was used to verify the intra and inter-examiners agreement. The ICC values were 0.952 (PPD), 0.984 (CAL) and 0.939 (PPD), 0.981 (CAL) for the examiners 1 and 2, respectively. The inter-examiner ICC value was 0.911 (PPD) and 0.976 (CAL).

### **Blood sample collection**

After data collection on day 1, patients received oral and written instructions about the blood tests. Blood collection was performed with all patients in a 12-hour fasting condition, thus, one day after the first appointment or at least on the same week, according to the patient time availability. Blood samples were collected and processed by a private laboratory (Sancti Laboratory of Clinical Analysis, Pelotas, RS, Brazil), according to the company's protocol. Plasma levels of glucose, triglycerides, cholesterol (HDL and LDL), C-reactive protein (CRP) and fibrinogen were determined.

### **Data analysis**

For descriptive analyses, mean and standard-deviation (SD) for continuous variables and frequencies for categorical variables were calculated. Plaque scores (VPI), gingival marginal inflammation (GBI), and BOP were reported by the mean percentage of positive sites. PPD and CAL were reported by the mean values of the patients.

Based on full-mouth estimated PPD and CAL values, hypertensive and normotensive patients were categorized based on their periodontal condition according to Center for Disease Control and Prevention in association with the American Academy of Periodontology (CDC/AAP) criteria (Eke, Page, Wei, Thornton-Evans, & Genco, 2012). Thus, the primary outcome of the study was the prevalence of periodontitis between groups. In parallel, for independent variables related to the systemic inflammatory markers and conditions the used cut-point were based on already established values: C-reactive protein ( $\geq 6\text{mg/L}$ ) (Anderson & McCarty, 1950), fibrinogen ( $>300\text{ mg/dL}$ ) (Levy & Goodnough, 2014), triglycerides ( $\geq 150\text{mg/dL}$ ) (Chobanian et al., 2003), HDL cholesterol ( $\leq 40\text{mg/dL}$ ), LDL cholesterol ( $\geq 130\text{mg/dL}$ ) (Cleeman, Grundy, Becker & Clark, 2001), fasting blood glucose ( $>100\text{mg/dL}$ ) (WHO, 2006), obesity (Body Mass Index  $>30$ ) (NHANES, 2007), metabolic syndrome [presence of three out five criteria: waist circumference  $>90\text{cm}$  in men and  $>80$  in women; triglycerides  $\geq 150\text{mg/dL}$ ; HDL cholesterol  $\leq 40\text{ mg/dL}$  in men and  $\leq 50\text{ mg/dL}$  in women; systolic pressure  $\geq 130\text{ mmHg}$  or diastolic pressure  $\geq 85\text{ mmHg}$ , fasting blood glucose  $>100\text{mg/dL}$  (WHO, 1998 appud Lim & Eckel, 2014)].

In sequence, the normality of the data was analyzed by Kolmogorov-Smirnov test. After, Independent T-student test or Mann-Whitney test were used to compare groups regarding continuous variables, while Fisher's exact test or Linear-by-linear association (variables with 3 categories) were used to categorical variables. The analysis aimed to verify differences in clinical and systemic inflammatory data, considering case

and control groups. Furthermore, a characterization of groups according to the age strata was performed, where age was categorized into  $< 48$  years old or  $\geq 48$  years old, based on the mean age of the total sample.

Finally, in order to investigate the association between hypertension and periodontal disease (moderate-to-severe periodontitis), and with periodontal inflammatory parameters [ $>10\%$  BOP+ sites; presence of PPD $\geq 4$ mm sites (Trombelli, Farina, Silva, & Tatakis, 2018)] multivariable Poisson regression models with robust variance were used. The significance level was set at 5% after adjustment and the individual was the unit of analysis. The data were analyzed using the computer program SPSS Statistics, version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), for Mackintosh.

## Results

Among the 156 patients evaluated for eligibility, 70 were included in this preliminary analysis after application of exclusion criteria. The reasons for exclusion were: smoking habit (27), diabetes (20), less than 4 teeth (29), self-reported pregnancy (1) and use of antibiotics in the last 3 months (9). Of these 70 patients, 35 were hypertensive individuals and 35 were healthy-normotensive patients. The Figure 1 describes the flowchart of the study.

At Table 1 are described the demographic characteristics and systemic and periodontal clinical indicators for case and control groups. Although there was a greater prevalence of periodontitis in case group ( $p=0.028$ ), the mean age of participants was statistically lower in control group when compared to case ( $46.3\pm 9.7$  versus  $52.5\pm 8.4$  years, respectively) ( $p=0.006$ ). Thus, after age stratification ( $<48$  or  $\geq 48$  years old), those statistical differences in periodontitis prevalence and age disappeared ( $p>0.05$  for all comparisons).

Regarding to diabetes, even that patients self-reporting this condition were not included, blood glucose results were took to confirm the absence of diabetes on those included patients. There were no patients, in both groups, with fasting blood glucose value greater than 100 mg/dL (data not shown). Still, regarding systemic inflammatory indicators and conditions, only mean values of diastolic pressure and percentage of obese individuals were statistically higher in hypertensive patients in the age strata of  $\geq 48$  years ( $p=0.003$  and  $p=0.049$ , respectively) when compared to normotensive individuals in the same strata. Notwithstanding, when periodontal indicators were compared, there was a significant difference between groups, where the case group

presented higher mean percentage of positive sites to GBI in both age strata (<48 years;  $p=0.021$ ;  $\geq 48$  years:  $p=0.005$ ), and greater VPI mean values in <48 years old age strata ( $p=0.037$ ). Additionally, those case patients with  $\geq 48$  years old also presented higher mean percentage of sites positive to BOP ( $p=0.030$ ). All the other clinical indicators, including mean number of teeth, were similar between groups irrespective of age strata ( $p>0.05$  for all comparisons).

The association between moderate-to-severe periodontitis and hypertension is presented in Table 2. After controlling for important confounders (Model 4), especially age, plaque and obesity, individuals with arterial hypertension were not associated to greater chances to present moderate-to-severe periodontitis than those normotensive individuals (OR 1.059; 95%CI 0.65-1.72).

On the other hand, the association of hypertension and periodontal inflammatory parameters were significant after controlling for confounders (Table 3). Hypertensive individuals presented 2.8 greater odds of have >10% of sites with BOP (OR 2.808; 95%CI 1.39-5.66) as compared to normotensive individuals, as demonstrated in Model 4. Moreover, individuals suffering from hypertension had 74% more chance to presented sites with PPD  $\geq 4$ mm values than healthy individuals (OR 1.736; 95%CI 1.01-3.25).

## Discussion

The present investigation did not demonstrate significant association between hypertension and periodontitis, after analyses stratified and adjusted by age. Nevertheless, greater chances to present clinically relevant gingival inflammation (BOP>10%) or deep sites (PPD $\geq 4$ mm) were observed for hypertensive patients when compared to normotensive individuals. On the other hand, no differences in systemic inflammatory indicators could be observed between groups and, so, the results were not able to confirm the role of systemic inflammatory burden as the major source that support the relationship between these two diseases. These findings partially deny the study hypothesis that hypertensive patients would present a poorest periodontal condition, due to its intensified systemic inflammatory profile, when compared to normotensive patients.

The association between the AH and PD has been investigated since the first experimental report by Perlstein & Bissada, in 1977, where obese and hypertensive rats presented greater periodontal destruction (Perlstein & Bissada, 1977). Since then,

several studies tried to explore the interrelationship between these two conditions, although presenting important methodological limitations, especially regarding data collection and diagnosis criteria (Martin-Cabezas et al., 2016; Silva et al., 2018). In this sense, trying to overcome those issues, this investigation as far as is known is the first one to be performed considering the newest hypertension criteria, proposed from a collaboration between American College of Cardiology and American Heart Association (Whelton et al., 2018). Furthermore, herein complete evaluations about plasma inflammatory biomarkers and systemic conditions as obesity and metabolic syndrome were performed for all included participants. Likewise, the periodontal diagnosis criteria were based on that one proposed by CDC/AAP and based on a full-mouth clinical examination (Susin, Kingman, & Albandar, 2005).

Nevertheless, this study presented an important limitation that was the constitution of a control group significantly younger than case patients. To deal with this bias, an adjusted regression analysis was conducted in order to control the confounders and then estimate the real impact of hypertensive status over the prevalence of moderate-to-severe periodontitis. By this analysis, hypertensive patients were not associated with a poor periodontal condition in comparison to normotensive individuals, when adjusted for age, sex, plaque and obesity. Regarding these findings, some studies have similarly showed no significant association between AH and periodontitis (Kawabata et al., 2016; Nesse et al., 2010; Rivas-Tumanyan et al., 2013; Tsakos et al., 2010). On the other hand, contrarily, some studies (Ribeiro et al., 2016; Vidal, Figueredo, Cordovil, & Fischer, 2011) have suggested a significant association, but using heterogeneous and arbitrary criteria for both conditions. Based on these observations, it is necessary to look only to those studies with similar study protocols: use of CDC/AAP criteria to periodontitis and hypertension diagnosis confirmed by using reliable exams. In this sense, (Rivas-Tumanyan et al., 2013), in a cross-sectional study among elderly in Puerto Rico, was the only study that used the same protocol for periodontitis. It was observed that participants with severe periodontal disease had 2.93 times higher odds of having high blood pressure (OR=2.93, 95% CI: 1.25;6.84). Moreover, when the analysis was restricted to participants taking anti-hypertensive medications; it was observed a 4-fold increase in odds of high blood pressure associated with severe periodontal disease (OR=4.63, 95% CI: 1.20;17.94). Nevertheless, those authors just found a significant association between periodontitis with elevated blood

pressure, instead of hypertension. For this condition, likewise reported in this study, no associations with periodontitis were found.

In parallel, it is important to clarify that the present results are based on the preliminary analyses of an ongoing cross-sectional study, with a sample size estimated in 65 individuals per group. Clarifying, based on the main result (prevalence of periodontitis between groups) and the current number of included patients per group, the study power is quite limited (about 55%), which can explain the result of no significant association between AH and periodontitis. Noteworthy, despite not demonstrating an association between PD and AH, this study showed a trend to higher prevalence rates of severe periodontal disease in hypertensive patients (Table 1). These estimates were greater than ~20% in all analyses (total sample and according to age strata) and, then, higher than those reported for general population: severe periodontitis affecting about 11% of worldwide population (Kassebaum et al., 2014).

The background of the biological plausibility behind the inter-relationship of periodontitis and AH is given by the host's immune response (due to the spread of bacterial toxins), and by the systemic potentiation of local inflammation (immune damage), in addition to the direct microbial effect on the vascular system and endothelial changes (Tsioufis et al., 2011). Consequently, in this study it was explored the differences between hypertensive and normotensive patients by taking a look at the systemic inflammatory markers as well as inflammatory periodontal conditions. Nonetheless, for the first scenario, the present results did not provide relevant additional information on those biological mechanisms. In fact, herein those markers expected to be in higher values in hypertensive individuals were not. For example, PCR, fibrinogen, LDL and HDL cholesterol were not significantly greater in case group. On the other hand, the study included hypertensive patients that were in medical monitoring and using hypertensive medicines, what can explain these values closely to those one observed to the systemic healthy individuals (Kampits et al., 2016).

On the other hand, when adjusted analysis (for age, sex, plaque and obesity) where conducted to determine the association between hypertension and presence of periodontal inflammation, significant odds were found. These analyses were intuitive since the inflammatory burden is the most accepted mechanism behind those diseases. Nonetheless, to define periodontal inflammation is not an easy question. The CDC/AAP classification, and others as that proposed by Tonetti & Claffey 2005 (Tonetti & Claffey, 2005) or even the Community Periodontal Index (CPI) (World Health

Organization, 1997), despite are largely used, do not present a component to report presence of active inflammation. Rather, it represents most the sequels of disease. In this sense, understanding the periodontal bleeding as the most important sign of presence of inflammation (Badersten, Nilvéus, & Egelberg, 1990; Lang, Adler, Joss, & Nyman, 1990), herein was adopted the recently established cut-off point of >10% sites positive to BOP as a value with clinical impact (Trombelli, Farina, Silva, & Tatakis, 2018). Also, as periodontal pocket is implicated into the biological mechanism between periodontitis and AH (Nesse et al., 2008), the criteria of presence of at least one site with PPD values equal or upper 4 mm was used. In both scenarios, hypertensive patients were significantly associated with greater odds to those inflammatory criteria. These results are corroborated by other authors (Buhlin, Gustafsson, Pockley, Frostegård, & Klinge, 2003; Iwashima et al., 2014; Kawabata et al., 2016; Ollikainen et al., 2014; Vidal et al., 2011), although each study used a different cut-off. Nevertheless, these findings at same time that made sense are intriguing. No clearly explanations could be properly made, since the systemic inflammatory markers were not elevated, but it leads to thinking in others pathways not yet explored or at least no herein addressed. One of these is the impact of the hypertension on periodontitis, more than the effect of periodontitis in BP elevation.

Important comorbidities were found in the patients included in the study, although only obesity was statistically more prevalent in case group. Obesity and metabolic syndrome have been pointed as conditions associated with greater chances of periodontal diseases (Keller, Rohde, Raymond, & Heitmann, 2015; Nibali et al., 2013). Metabolic syndrome is described as the clustering of risk indicators that often accompany obesity and is defined by requiring three of five clinical measures: increased waist circumference (abdominal obesity), elevated triglycerides, reduced HDL cholesterol, elevated blood pressure (systolic or diastolic), and elevated blood glucose levels (Watanabe & Cho, 2014). Obesity, in turn, besides suggested as influencing the periodontitis, has also been implicated as an important risk indicator for several non-communicable diseases, especially cardiovascular conditions (Suvan, Finer, & D'Aiuto, 2018; World Health Organization, 2000). Considering these observations, and realizing that the obesity was frequent in both groups of this study, when conduction the adjusted analysis the obesity was inputted into regression (model 4), and helped to adjust the odds ratio estimations for moderate-to-severe periodontitis, or even the inflammatory conditions, in relation to the hypertensive status.

Finally, this anticipated analysis might help to improve the conduction of the ongoing investigation. In fact, the study was designed to be an age-sex-matched cross-sectional investigation. However, there were important difficulties to recruit normotensive individuals; then, an enlargement on “desired age” of control patients was allowed. Nevertheless, age is one of the most important risk indicators to periodontitis (Billings et al., 2018), observation that was also confirm herein. Thus, from now on special attention will be given to the control group, looking to only include individuals with age very closely of that presented by case patients.

## Conclusions

Based on the present preliminary results, it can be concluded that there was no significant association between the arterial hypertension and periodontitis. Nevertheless, patients with hypertension presented greater chances to have more pronounced periodontal inflammation, although the systemic inflammatory markers were not elevated in this group of patients. From these findings, it is urging to complete the protocol of the study to made more precise conclusions, especially controlling for age of the participants.

## References

- Ainamo, J., & Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, **25**, 229–35.
- Albandar, J. M., Susin, C., & Hughes, F. J. (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, **45**, S171–S189.
- Anderson, H. C., & McCarty, M. (1950). Determination of C-reactive protein in the blood as a measure of the activity of the disease process in acute rheumatic fever. *The American Journal of Medicine*, **8**(4), 445-455.
- Androulakis, E. S., Tousoulis, D., Papageorgiou, N., Tsioufis, C., Kallikazaros, I., & Stefanadis, C. (2009). Essential Hypertension. *Cardiology in Review*, **17**, 216–221.
- Badersten, A., Nilvéus, R., & Egelberg, J. (1990). Scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth to predict probing attachment loss. 5 years of observation following nonsurgical periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, **17**, 102–7.

- Billings, M., Holtfreter, B., Papapanou, P. N., Mitnik, G. L., Kocher, T., & Dye, B. A. (2018). Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *Journal of Clinical Periodontology*, **45** Suppl 2, S130–S148.
- Bonato, C. F., do-Amaral, C. C. F., Belini, L., Salzedas, L. M. P., & Oliveira, S. H. P. (2012). Hypertension favors the inflammatory process in rats with experimentally induced periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, **47**, 783–92.
- Buhlin, K., Gustafsson, A., Pockley, A. G., Frostegård, J., & Klinge, B. (2003). Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *European Heart Journal*, **24**, 2099–107.
- Cleeman, J. I., Grundy, S. M., Becker, D., & Clark, L. (2001). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III). *JAMA*, **285** (19), 2486–2497.
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo Jr, J. L., & Roccella, E. J. (2003). The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, **289**(19), 2560–2571.
- Eke, P. I., Page, R. C., Wei, L., Thornton-Evans, G., & Genco, R. J. (2012). Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis. *Journal of Periodontology*, **83**, 1449–1454.
- European Federation of Periodontology. (2016). *Manifesto - Perio and General Health*. Retrieved from [http://www.efp.org/efp-manifesto/EFPP\\_manifesto\\_full\\_version\\_2016.pdf](http://www.efp.org/efp-manifesto/EFPP_manifesto_full_version_2016.pdf)
- IBGE. (2013). *Manual de Antropometria*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Retrieved from [https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/instrumentos\\_de\\_coleta/doc2674.pdf](https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/instrumentos_de_coleta/doc2674.pdf)
- Iwashima, Y., Kokubo, Y., Ono, T., Yoshimuta, Y., Kida, M., Kosaka, T., Miyamoto, Y. (2014). Additive Interaction of Oral Health Disorders on Risk of Hypertension in a Japanese Urban Population: The Suita Study. *American Journal of Hypertension*, **27**, 710–719.
- Kampits, C., Montenegro, M. M., Ribeiro, I. W. J., Furtado, M. V, Polanczyk, C. A., Rösing, C. K., & Haas, A. N. (2016). Periodontal disease and inflammatory blood

- cytokines in patients with stable coronary artery disease. *Journal of Applied Oral Science : Revista FOB*, **24**, 352–8.
- Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L., & Marcenes, W. (2014). Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010. *Journal of Dental Research*, **93**, 1045–1053.
- Kawabata, Y., Ekuni, D., Miyai, H., Kataoka, K., Yamane, M., Mizutani, S., Morita, M. (2016). Relationship Between Prehypertension/Hypertension and Periodontal Disease: A Prospective Cohort Study. *American Journal of Hypertension*, **29**, 388–96.
- Keller, A., Rohde, J. F., Raymond, K., & Heitmann, B. L. (2015). Association Between Periodontal Disease and Overweight and Obesity: A Systematic Review. *Journal of Periodontology*, **86**, 766–776.
- Koster, T., Rosendaal, F. R., Reitsma, P. H., van der Velden, P. A., Briët, E., & Vandenbroucke, J. P. (1994). Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thrombosis and Haemostasis*, **71**, 719–22.
- Lang, N. P., Adler, R., Joss, A., & Nyman, S. (1990). Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *Journal of Clinical Periodontology*, **17**, 714–21.
- Leite, C. L. A., Redins, C. A., Vasquez, E. C., & Meyrelles, S. S. (2005). Experimental-induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats. *Clinical and Experimental Hypertension (New York, N.Y. : 1993)*, **27**, 523–31.
- Levy, J. H., Welsby, I., & Goodnough, L. T. (2014). Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion*, **54**(5), 1389-1405.
- Li, J., Xiao, X., Wei, W., Ding, H., Yue, Y., Tian, Y., Wang, M. (2018). Inhibition of Angiotensin II Receptor I Prevents Inflammation and Bone Loss in Periodontitis. *Journal of Periodontology*. doi:10.1002/JPER.17-0753
- Lim, S., & Eckel, R. H. (2014). Pharmacological treatment and therapeutic perspectives of metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **15**(4), 329-341.
- Löe, H., Anerud, A., Boysen, H., & Morrison, E. (1986). Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *Journal of Clinical Periodontology*, **13**, 431–45.

- Martin-Cabezas, R., Seelam, N., Petit, C., Agossa, K., Gaertner, S., Tenenbaum, H., Huck, O. (2016). Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal*, **180**, 98–112.
- Melo, S., Yugar-Toledo, J., Coca, A., & Moreno Júnior, H. (2007). Arterial hypertension, atherosclerosis and inflammation: the endothelium as target organ. *Rev Bras Hipertens*, **14**, 234–238.
- Meyle, J., & Chapple, I. (2015). Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, **69**, 7–17.
- Monsarrat, P., Blaizot, A., Kémoun, P., Ravaud, P., Nabet, C., Sixou, M., & Vergnes, J.-N. (2016). Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *Journal of Clinical Periodontology*, **43**, 390–400.
- National Health and Nutrition Examination Survey (2007). Anthropometry Procedures Manual. Atlanta, Ga, USA.
- Nesse, W., Abbas, F., van der Ploeg, I., Spijkervet, F. K. L., Dijkstra, P. U., & Vissink, A. (2008). Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *Journal of Clinical Periodontology*, **35**, 668–73.
- Nesse, W., Dijkstra, P. U., Abbas, F., Spijkervet, F. K. L., Stijger, A., Tromp, J. A. H., Vissink, A. (2010). Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. *Journal of Periodontology*, **81**, 1622–8.
- Nibali, L., Tatarakis, N., Needleman, I., Tu, Y.-K., D’Aiuto, F., Rizzo, M., & Donos, N. (2013). Association Between Metabolic Syndrome and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 913–920.
- Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., Beck, J. (1996). Periodontal Infection as a Possible Risk Factor for Preterm Low Birth Weight. *Journal of Periodontology*, **67**, 1103–1113.
- Ollikainen, E., Saxlin, T., Tervonen, T., Suominen, A. L., Knuuttila, M., Jula, A., & Ylöstalo, P. (2014). Association between periodontal condition and hypertension in a non-smoking population aged 30–49 years: results of the Health 2000 Survey in Finland. *Journal of Clinical Periodontology*, **41**, 1132–8.
- Padmanabhan, S., Caulfield, M., & Dominiczak, A. F. (2015). Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circulation Research*, **116**, 937–59.
- Paizan, M. L. M., & Vilela-Martin, J. F. (2014). Is there an association between periodontitis and hypertension? *Current Cardiology Reviews*, **10**, 355–61.

- Paraskevas, S., Huizinga, J. D., & Loos, B. G. (2008). A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **35**, 277–90.
- Perlstein, M. I., & Bissada, N. F. (1977). Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, **43**, 707–19.
- Ribeiro, L. S. F., Santos, J. N., Vieira, C. L. Z., Caramelli, B., Ramalho, L. M. P., & Cury, P. R. (2016). Association of dental infections with systemic diseases in Brazilian Native Indigenous: a cross-sectional study. *Journal of the American Society of Hypertension*, **10**, 413–419.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J. E., & Cook, N. R. (2002). Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*, **347**, 1557–65.
- Rivas-Tumanyan, S., Campos, M., Zevallos, J. C., & Joshipura, K. J. (2013). Periodontal Disease, Hypertension, and Blood Pressure Among Older Adults in Puerto Rico. *Journal of Periodontology*, **84**, 203–211.
- Romandini, M., Laforì, A., Romandini, P., Baima, G., & Cordaro, M. (2018). Periodontitis and Platelet Count: a new potential link with cardiovascular and other systemic inflammatory diseases. *Journal of Clinical Periodontology*. doi:10.1111/jcpe.13004
- Rossier, B. C., Bochud, M., & Devuyst, O. (2017). The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology (Bethesda, Md.)*, **32**, 112–125.
- Sesso, H. D., Buring, J. E., Rifai, N., Blake, G. J., Gaziano, J. M., & Ridker, P. M. (2003). C-Reactive Protein and the Risk of Developing Hypertension. *JAMA*, **290**, 2945.
- Silva, C., Teixeira, L., Amaral, C., Angst, P., Rosa, W., & Pola, N. (2018). Prevalência de periodontite crônica em pacientes hipertensos: revisão sistemática e meta-análise. *In Proceedings of the 35th SBPqO Annual Meeting* (p. 417).
- Susin, C., Kingman, A., & Albandar, J. M. (2005). Effect of Partial Recording Protocols on Estimates of Prevalence of Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, **76**, 262–267.
- Suvan, J. E., Finer, N., & D’Aiuto, F. (2018). Periodontal complications with obesity. *Periodontology 2000*, **78**, 98–128.

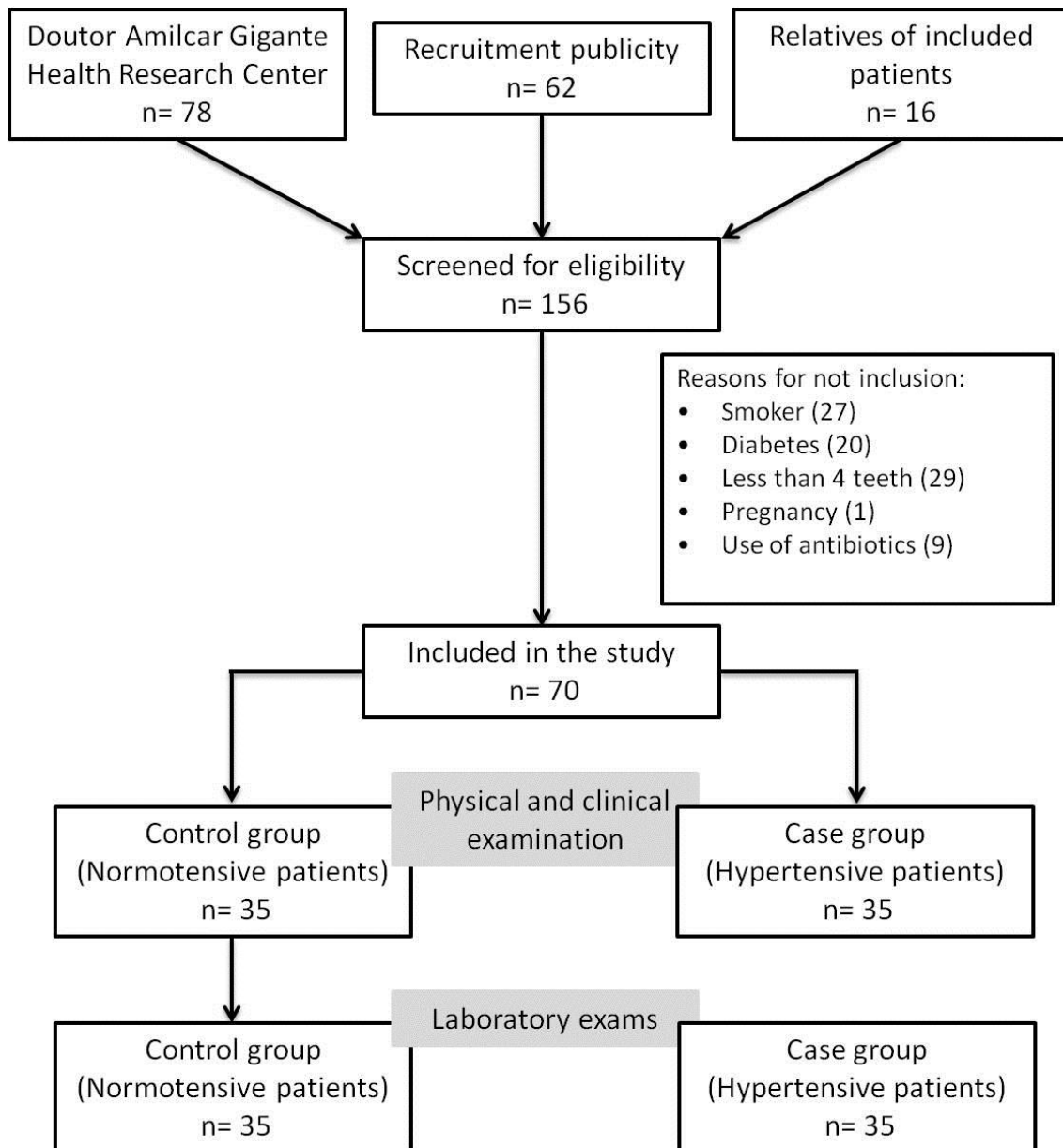
- Tonetti, M. S., & Claffey, N. (2005). Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C Consensus report of the 5th European workshop in periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, **32**, 210–213.
- Tonetti, M. S., & Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAPWorkshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*, **84**, S24–S29.
- Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., & Tatakis, D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, **45**, S44–S67.
- Tsakos, G., Sabbah, W., Hingorani, A. D., Netuveli, G., Donos, N., Watt, R. G., & D'Aiuto, F. (2010). Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a National US survey. *Journal of Hypertension*, **28**, 2386–93.
- Tsioufis, C., Kasiakogias, A., Thomopoulos, C., & Stefanadis, C. (2011). Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis*, **219**, 1–9.
- Vidal, F., Figueredo, C. M. S., Cordovil, I., & Fischer, R. G. (2011). Higher prevalence of periodontitis in patients with refractory arterial hypertension: a case-control study. *Oral Diseases*, **17**, 560–3.
- Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., Vandenbroucke, J. P., & STROBE Initiative. (2008). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, **61**, 344–9.
- Watanabe, K., & Cho, Y. D. (2014). Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association. *Archives of Oral Biology*, **59**, 855–70.
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., Wright, J. T. (2018). 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. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, e127–e248.
- World Health Organization. (1997). *Oral health surveys: basic methods*. (4th ed.). Geneva: World Health Organization. Retrieved from <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41905/9241544937.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

World Health Organization. (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic - report of a WHO consultation*. Geneva: WHO technical report issues.

Retrieved from <http://www.who.int/iris/handle/10665/42330>

World Health Organization. (2006). *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation*. Retrived from:

<http://www.who.int/iris/handle/10665/43588>



**Figure 1.** Flowchart of the study.

**Table 1.** Characteristics of patients included in the study.

|                                                   | Total Sample      |             |         | <48 years old     |             |            | ≥48 years old  |             |            |
|---------------------------------------------------|-------------------|-------------|---------|-------------------|-------------|------------|----------------|-------------|------------|
|                                                   | Control<br>(n=35) | Case (n=35) | p value | Control<br>(n=21) | Case (n=11) | p<br>value | Control (n=14) | Case (n=24) | p<br>value |
| Age (years) <sup>*¶</sup>                         | 46.3±9.7          | 52.5±8.4    | 0.006   | 39.2±2.3          | 42.1±4.1    | 0.053      | 57.0±5.9       | 57.3±4.5    | 0.892      |
| Gender (female) <sup>**§</sup>                    | 25(71.4)          | 25(71.4)    | 1.000   | 13(61.9)          | 10(90.0)    | 0.115      | 12(85.7)       | 15(62.5)    | 0.160      |
| <b>Systemic indicators and conditions</b>         |                   |             |         |                   |             |            |                |             |            |
| Blood pressure <sup>*¶</sup>                      |                   |             |         |                   |             |            |                |             |            |
| Systolic                                          | 118.3±13.4        | 127.2±14.7  | 0.010   | 117.9±13.3        | 125.6±13.7  | 0.133      | 119.0±14.0     | 127.9±15.4  | 0.078      |
| Diastolic                                         | 72.1±9.5          | 79.6±10.0   | 0.002   | 75.0±7.8          | 80.6±8.1    | 0.074      | 67.7±10.4      | 79.2±10.9   | 0.003      |
| Obesity (> BMI 30) <sup>**§</sup>                 | 5(14.3)           | 17(48.6)    | 0.004   | 2(9.5)            | 4(36.4)     | 0.148      | 3(21.4)        | 13(54.2)    | 0.049      |
| Metabolic syndrome <sup>**§</sup>                 | 4(11.4)           | 11(31.4)    | 0.078   | 2(9.5)            | 2(18.2)     | 0.593      | 2(14.3)        | 9(37.5)     | 0.160      |
| C-reactive protein (≥ 6mg/L)<br><sup>**§</sup>    | 4(11.4)           | 4(11.4)     | 1.000   | 2(9.5)            | 1(9.1)      | 0.968      | 2(14.3)        | 3(12.5)     | 0.875      |
| Fibrinogen (>300 mg/dL) <sup>**§</sup>            | 13(37.1)          | 14(40.0)    | 0.870   | 8(38.1)           | 4(36.4)     | 0.774      | 5(35.7)        | 10(41.7)    | 0.850      |
| Triglycerides (≥ 150mg/dL) <sup>**§</sup>         | 4(11.4)           | 8(22.9)     | 0.342   | 3(14.3)           | 0(0)        | 0.534      | 1(7.1)         | 8(33.3)     | 0.115      |
| HDL Cholesterol Σ <sup>**§</sup>                  | 6(17.1)           | 8(22.9)     | 0.766   | 3(14.3)           | 2(18.2)     | 0.773      | 3(21.4)        | 6(25.0)     | 0.803      |
| LDL Cholesterol<br>(>130mg/dL) <sup>**§</sup>     | 11(31.4)          | 12(34.3)#   | 0.802   | 6(28.6)           | 2(18.2)     | 0.610      | 5(35.7)        | 10(41.7)    | 0.717      |
| <b>Periodontal status and clinical indicators</b> |                   |             |         |                   |             |            |                |             |            |
| VPI (%) <sup>*†</sup>                             | 25.6±19.7         | 37.1±21.8   | 0.024   | 22.2±17.4         | 42.7±26.7   | 0.037      | 30.7±22.4      | 34.5±19.2   | 0.603      |
| GBI (%) <sup>*†</sup>                             | 3.4±5.3           | 10.5±8.3    | <0.001  | 3.7±4.6           | 10.3±7.8    | 0.021      | 3.1±6.4        | 10.6±8.7    | 0.005      |
| PPD (mm) <sup>*¶</sup>                            | 1.91±0.4          | 2.02±0.5    | 0.305   | 1.87±0.3          | 1.99±0.4    | 0.376      | 1.98±0.5       | 2.04±0.6    | 0.727      |
| BOP (%) <sup>*†</sup>                             | 6.4±7.6           | 11.7±8.0    | 0.006   | 6.9±7.2           | 10.7±6.0    | 0.130      | 5.5±8.5        | 12.1±8.9    | 0.030      |
| CAL (mm) <sup>*†</sup>                            | 1.03±1.0          | 1.78±1.4    | 0.012   | 0.65±0.5          | 0.82±0.7    | 0.500      | 1.60±1.2       | 2.22±1.4    | 0.173      |
| N teeth <sup>*¶</sup>                             | 24.4±4.8          | 21.0±7.0    | 0.024   | 26.4±2.3          | 23.4±6.1    | 0.141      | 21.4±6.0       | 19.9±7.3    | 0.529      |
| Periodontal status <sup>**§</sup>                 |                   |             | 0.028   |                   |             | 0.509      |                |             | 0.148      |
| Absent/Mild periodontitis                         | 19(54.3)          | 12(34.3)    |         | 14(66.7)          | 7(63.6)     |            | 5(35.7)        | 5(20.8)     |            |

|                               |          |          |         |         |         |          |
|-------------------------------|----------|----------|---------|---------|---------|----------|
| <i>Moderate periodontitis</i> | 14(40.0) | 15(42.8) | 6(28.6) | 2(18.2) | 8(57.1) | 13(54.2) |
| <i>Severe periodontitis</i>   | 2(5.7)   | 8(22.9)  | 1(4.8)  | 2(18.2) | 1(7.1)  | 6(25.0)  |

BMI, body mass index; VPI, visible plaque index; GBI, gingival bleeding index; PPD, periodontal probing depth; BOP, bleeding on probing; CAL, clinical attachment loss.  $\Sigma$  HDL Cholesterol dichotomized in: <40mg/dL for men; <50mg/dL for women; # there was missing data regarding LDL cholesterol for one hypertensive patient. Continuous variables: \*mean $\pm$ standard-deviation; ¶ Student T test; † Mann-Whitney test; §Categorical variables: \*\* number(percentage); § Fisher's exact test (2 categories)/Linear-by-linear association (3 categories).

**Table 2.** Crude and multivariable models evaluating the association between hypertension and diagnosis of moderate-to-severe periodontitis.

|              | <b>Model 1</b>     | <b>Model 2</b>            | <b>Model 3</b>                  | <b>Model 4</b>                           |
|--------------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|
|              | Crude association  | Adjusted for Age and Sex* | Adjusted for Model 2 + Plaque** | Adjusted for Models 2 and 3 + Obesity*** |
|              | <b>OR (95% CI)</b> | <b>OR (95% CI)</b>        | <b>OR (95% CI)</b>              | <b>OR (95% CI)</b>                       |
| <b>Group</b> |                    |                           |                                 |                                          |
| Control      | 1                  | 1                         | 1                               | 1                                        |
| Case         | 1.438              | 1.192                     | 1.084                           | 1.059                                    |
|              | (0.92; 2.24)       | (0.76; 1.87)              | (0.66; 1.78)                    | (0.65; 1.72)                             |

Age was categorized into: < 48 years old or  $\geq$  48 years old; Plaque was categorized into: VPI > 30% or VPI  $\leq$  30%, according the mean values for the sample; Obesity was categorized into: BMI  $\leq$  30; BMI > 30.

**Table 3.** Crude and multivariable models evaluating the association between hypertension and periodontal inflammatory parameters.

|              | <b>Model 1</b>     |                | <b>Model 2</b>            |                | <b>Model 3</b>                     |                | <b>Model 4</b>                              |                |
|--------------|--------------------|----------------|---------------------------|----------------|------------------------------------|----------------|---------------------------------------------|----------------|
|              | Crude association  |                | Adjusted for Age and Sex* |                | Adjusted for Model 2 +<br>Plaque** |                | Adjusted for Models 2 and 3 +<br>Obesity*** |                |
|              | <b>OR (95% CI)</b> |                | <b>OR (95% CI)</b>        |                | <b>OR (95% CI)</b>                 |                | <b>OR (95% CI)</b>                          |                |
|              | <b>BOP&gt;10%</b>  | <b>PPD≥4mm</b> | <b>BOP&gt;10%</b>         | <b>PPD≥4mm</b> | <b>BOP&gt;10%</b>                  | <b>PPD≥4mm</b> | <b>BOP&gt;10%</b>                           | <b>PPD≥4mm</b> |
| <b>Group</b> |                    |                |                           |                |                                    |                |                                             |                |
| Control      | 1                  |                | 1                         |                | 1                                  |                | 1                                           |                |
| Case         | 2.250              | 1.682          | 2.324                     | 1.799          | 2.297                              | 1.676          | 2.808                                       | 1.736          |
|              | (1.19; 4.27)       | (1.02; 2.80)   | (1.21; 4.47)              | (1.03; 3.14)   | (1.16; 4.56)                       | (0.92; 3.05)   | (1.39; 5.66)                                | (1.01; 3.25)   |

Age was categorized into: < 48 years old or ≥ 48 years old; Plaque was categorized into: VPI > 30% or VPI ≤ 30%, according the mean values for the sample; Obesity was categorized into: BMI ≤ 30; BMI > 30.

## 5 Considerações finais

Os resultados preliminares apresentados nessa dissertação apontam para uma associação entre a Hipertensão Arterial e as Doenças Periodontais, no entanto, sendo esta inter-relação demonstrada apenas no que tange aspectos inflamatórios presentes nos tecidos do periodonto. Pelas análises ajustadas, pacientes hipertensos apresentaram maiores chances de apresentar sangramento periodontal clinicamente relevante (odds ratio de 2,8) e bolsas periodontais profundas, independentemente da idade, sexo, obesidade e, mais importante, da presença de biofilme supragengival.

Por outro lado, não foram observadas diferenças entre os grupos a respeito dos marcadores inflamatórios sanguíneos. Muito embora a literatura acerca do tema, e mesmo a mais aceita plausibilidade biológica entre as duas condições, sugiram a via inflamatória, a ausência de diferença nos marcadores inflamatórios sistêmicos entre pacientes hipertensos e normotensos é um ponto a ser discutido. Em outras palavras, o que contribuiria para a presença de maior inflamação nos tecidos periodontais em pacientes hipertensos?

Uma das possíveis explicações seria que na presente amostra os pacientes hipertensos eram controlados periodicamente, com uso contínuo de medicamentos anti-hipertensivos e, por consequência, mantinham os marcadores sistêmicos de inflamação em baixos níveis (KAMPITS et al., 2016). Outra questão seria pensar na hipertensão influenciando a periodontite e, portanto, saindo um pouco da questão inflamatória. Por exemplo, estudos, especialmente em animais, tem sugerido que a hipertensão, por ser caracterizada por alterações vasculares, o que poderia levar ao mau funcionamento de arteríolas nos tecidos periodontais (BONATO et al., 2012; LEITE et al., 2005; LI et al., 2018). Neste sentido, haveria prejuízo ao processo de defesa local e, consequentemente, maior severidade frente à agressão do biofilme.

No entanto, neste momento do estudo, outro ponto a ser considerado e assumido como o mais adequado, é o número amostral reduzido. Os resultados apresentados referem-se a apenas metade da amostra pretendida

para o estudo original. Consequentemente, a ausência de diferença nos marcadores inflamatórios, ou mesmo na prevalência da periodontite, pode estar mascarada pelo baixo poder das análises. Ainda mais quando estas foram estratificadas por subgrupos de idade. E, neste sentido, existe ainda a questão da diferença nas médias de idade entre os grupos de pacientes caso e controle.

É importante salientar que no projeto idealizado para este estudo foi proposto um pareamento por idade e sexo dos pacientes entre os grupos. Porém, pela dificuldade em serem encontrados indivíduos para o grupo controle, que apresentassem todos os critérios de inclusão do estudo (os quais não foram modificados pelo motivo de garantir menor viés de seleção), houve uma “ampliação” na questão da faixa etária dos pacientes, sendo mantida rigorosamente apenas a busca por uma proporção semelhante de homens e mulheres entre ambos os grupos. No entanto, idade é um dos mais importantes fatores de risco para as periodontites (BILLINGS et al., 2018), o que foi também observado nos presentes resultados. Portanto, na continuidade do protocolo da pesquisa, uma atenção especial deverá ser dada para a inclusão de pacientes controles somente quando estes apresentarem idade igual (ou muito próxima) daquela observada em pelo menos um dos pacientes casos, de forma a retomar o pareamento por idade na amostra.

Outra questão a ser apresentada, e que poderá auxiliar no entendimento da associação entre a HA e as DPs, é a análise imunológica local. De fato, no protocolo da pesquisa estão previstas coletas de fluido crevicular gengival, as quais serão analisadas quanto à presença de citocinas pró- e anti-inflamatórias, nos pacientes hipertensos e normotensos diagnosticados com doença periodontal moderada a severa. Estas coletas, esclarecendo, estão em andamento e correspondem a um 3º momento de coleta de dados. Ou seja, após realizarem os exames sanguíneos em laboratório, os indivíduos retornam em um 3º dia, para que seja realizada a coleta de fluido gengival para posterior análise imuno-inflamatória. No entanto, esta análise, devido aos custos e características técnicas, somente será realizada quando toda a amostra for alcançada.

Ainda, a respeito do seguimento deste estudo, é de suma importância que seja realizada a calibração dos examinadores (para as aferições de PS e

PI), agora durante a pesquisa, em 5% da amostra, conforme previsto no protocolo do estudo. Este cuidado metodológico estará sendo realizado nos próximos meses pelos examinadores envolvidos.

Frente a essas considerações, de modo geral, é necessário que o protocolo do estudo seja seguido, com a inclusão de mais indivíduos, a fim de alcançar o número amostral estimado e tomando os cuidados metodológicos aqui descritos, para que conclusões mais precisas e adequadas possam ser realizadas.

## Referências

- AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **International Dental Journal**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 229–35, 1975.
- ALBANDAR, J. M.; SUSIN, C.; HUGHES, F. J. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 45, p. S171–S189, 2018.
- ANDERSON, Harold C.; MCCARTY, Maclyn. Determination of C-reactive protein in the blood as a measure of the activity of the disease process in acute rheumatic fever. **The American Journal of Medicine**, v. 8, n. 4, p. 445-455, 1950.
- ANDROULAKIS, E. S. et al. Essential Hypertension. **Cardiology in Review**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 216–221, 2009.
- BADERSTEN, A.; NILVÉUS, R.; EGELBERG, J. Scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth to predict probing attachment loss. 5 years of observation following nonsurgical periodontal therapy. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 102–7, 1990.
- BEZERRA, M. M. et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 71, n. 6, p. 1009–14, 2000.
- BLANKENBERG, S.; BARBAUX, S.; TIRET, L. Adhesion molecules and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, [s. l.], v. 170, n. 2, p. 191–203, 2003.
- BILLINGS, M. et al. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 45 Suppl 2, p. S130–S148, 2018.
- BONATO, C. F. et al. Hypertension favors the inflammatory process in rats with experimentally induced periodontitis. **Journal of Periodontal Research**, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 783–92, 2012.
- BUHLIN, K. et al. Oral health and cardiovascular disease in Sweden. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 254–9, 2002.

BUHLIN, K. et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. **European Heart Journal**, [s. l.], v. 24, n. 23, p. 2099–107, 2003.

CASTELLI, W. A. et al. Effect of renovascular hypertension on the morphology of oral blood vessels. **Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology**, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 576–82, 1978.

CHOBANIAN, Aram V. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. **JAMA**, v. 289, n. 19, p. 2560–2571, 2003.

CLEEMAN, J. I. et al. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III). **JAMA**, v. 285, n. 19, p. 2486–2497, 2001.

CULLINAN, M. P.; SEYMOUR, G. J. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? **Periodontology 2000**, [s. l.], v. 62, n. 1, p. 271–86, 2013.

D'AIUTO, F. et al. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. **Journal of Dental Research**, [s. l.], v. 89, n. 11, p. 1241–6, 2010.

DESVARIEUX, M. et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). **Journal of Hypertension**, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 1413–21, 2010.

DRECHSLER, M. et al. Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis. **Circulation**, [s. l.], v. 122, n. 18, p. 1837–45, 2010.

EKE, P. I. et al. Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 83, n. 12, p. 1449–1454, 2012.

ENGSTRÖM, S. et al. Association between high blood pressure and deep periodontal pockets: a nested case-referent study. **Uppsala Journal of Medical Sciences**, [s. l.], v. 112, n. 1, p. 95–103, 2007.

EUROPEAN FEDERATION OF PERIODONTOLOGY. **Manifesto - Perio and**

**General Health.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <[http://www.efp.org/efp-manifesto/EFP\\_manifesto\\_full\\_version\\_2016.pdf](http://www.efp.org/efp-manifesto/EFP_manifesto_full_version_2016.pdf)>. Acesso em: 7 set. 2018.

FUJITA, M.; UENO, K.; HATA, A. Lower frequency of daily teeth brushing is related to high prevalence of cardiovascular risk factors. **Experimental Biology and Medicine**, [s. l.], v. 234, n. 4, p. 387–94, 2009.

GORDON, J. H. et al. Association of clinical measures of periodontal disease with blood pressure and hypertension among postmenopausal women. **Journal of Periodontology**, [s. l.], 2018.

IBGE. **Manual de Antropometria**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2013. Disponível em: [https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/instrumentos\\_de\\_coleta/doc2674.pdf](https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/instrumentos_de_coleta/doc2674.pdf)

IWASHIMA, Y. et al. Additive Interaction of Oral Health Disorders on Risk of Hypertension in a Japanese Urban Population: The Suita Study. **American Journal of Hypertension**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 710–719, 2014.

KAMPITS, C. et al. Periodontal disease and inflammatory blood cytokines in patients with stable coronary artery disease. **Journal of Applied Oral Science**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 352–8, 2016.

KANNEL, W. B.; LARSON, M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. **Cardiology**, [s. l.], v. 82, n. 2–3, p. 137–52, 1993.

KASSEBAUM, N. J. et al. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010. **Journal of Dental Research**, [s. l.], 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.

KAWABATA, Y. et al. Relationship Between Prehypertension/Hypertension and Periodontal Disease. **Hypertension**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 388–96, 2016.

KEARNEY, P. M. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **The Lancet**, [s. l.], v. 365, n. 9455, p. 217–223, 2005.

KELLER, A. et al. Association Between Periodontal Disease and Overweight and Obesity: A Systematic Review. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 86, n. 6, p. 766–776, 2015.

KOSTER, T. et al. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS). **Thrombosis and Haemostasis**, [s. l.], v. 71, n. 6, p. 719–22, 1994.

LANG, N. P. et al. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 17, n. 10, p. 714–21, 1990.

LAW, M. R.; MORRIS, J. K.; WALD, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. **British Medical Journal**, [s. l.], v. 338, n. may 19 1, p. b1665–b1665, 2009.

LAWES, C. M. M. et al. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 371, n. 9623, p. 1513–8, 2008.

LEITE, C. L. A. et al. Experimental-induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats. **Clinical and Experimental Hypertension**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 523–31, 2005.

LEVY, Jerrold H.; WELSBY, Ian; GOODNOUGH, Lawrence T. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. **Transfusion**, v. 54, n. 5, p. 1389-1405, 2014.

LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 360, n. 9349, p. 1903–13, 2002.

LI, J. et al. Inhibition of Angiotensin II Receptor I Prevents Inflammation and Bone Loss in Periodontitis. **Journal of Periodontology**, [s. l.], 2018.

LI, C. et al. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 11:CD009197, 2017.

LIM, S.; ECKEL, R. H. Pharmacological treatment and therapeutic perspectives of metabolic syndrome. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, 15:329–341, 2014.

LÖE, H. et al. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 431–45, 1986.

MARTIN-CABEZAS, R. et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. **American Heart Journal**, [s. l.], v. 180, p. 98–112, 2016.

MELO, S. et al. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo Arterial hypertension, atherosclerosis and inflammation: the endothelium as target organ. **Revista Brasileira de Hipertensão**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 234–238, 2007.

MEYLE, J.; CHAPPLE, I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. **Periodontology 2000**, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 7–17, 2015.

MONSARRAT, P. et al. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 390–400, 2016.

National Health and Nutrition Examination Survey. Anthropometry Procedures Manual. **Atlanta, Ga, USA**, 2007.

NESSE, W. et al. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 35, n. 8, p. 668–73, 2008.

NESSE, W. et al. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 81, n. 11, p. 1622–8, 2010.

NIBALI, L. et al. Association Between Metabolic Syndrome and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 98, n. 3, p. 913–920, 2013.

OFFENBACHER, S. et al. Periodontal Infection as a Possible Risk Factor for Preterm Low Birth Weight. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 67, n. 10s, p. 1103–1113, 1996.

OLLIKAINEN, E. et al. Association between periodontal condition and hypertension in a non-smoking population aged 30-49 years: results of the Health 2000 Survey in Finland. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 41, n. 12, p. 1132–8, 2014.

PADMANABHAN, S.; CAULFIELD, M.; DOMINICZAK, A. F. Genetic and molecular aspects of hypertension. **Circulation Research**, [s. l.], v. 116, n. 6, p. 937–59, 2015.

PAGE, R. C.; KORNMAN, K. S. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. **Periodontology 2000**, [s. l.], v. 14, p. 9–11, 1997.

PAIZAN, M. L. M.; VILELA-MARTIN, J. F. Is there an association between periodontitis and hypertension? **Current Cardiology Reviews**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 355–61, 2014.

PAPAPANAGIOTOU, D. et al. Periodontitis is associated with platelet activation. **Atherosclerosis**, [s. l.], v. 202, n. 2, p. 605–11, 2009.

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**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 277–90, 2008.

PERLSTEIN, M. I.; BISSADA, N. F. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. **Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 707–19, 1977.

RIBEIRO, L. S. F. et al. Association of dental infections with systemic diseases in Brazilian Native Indigenous: a cross-sectional study. **Journal of the American Society of Hypertension**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 413–419, 2016.

RIDKER, P. M. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 347, n. 20, p. 1557–65, 2002.

RIVAS-TUMANYAN, S. et al. Periodontal Disease, Hypertension, and Blood Pressure Among Older Adults in Puerto Rico. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 84, n. 2, p. 203–211, 2013.

ROMANDINI, M. et al. Periodontitis and Platelet Count: a new potential link with cardiovascular and other systemic inflammatory diseases. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], 2018.

ROSSIER, B. C.; BOCHUD, M.; DEVUYST, O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. **Physiology (Bethesda, Md.)**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 112–125, 2017.

SANZ, M. et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 138–149, 2018.

SESSO, H. D. et al. C-Reactive Protein and the Risk of Developing Hypertension. **Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 290, n. 22, p. 2945, 2003.

SILVA, C. et al. Prevalência de periodontite crônica em pacientes hipertensos: revisão sistemática e meta-análise. In: PROCEEDINGS OF THE 35TH SBPQO ANNUAL MEETING 2018, **Anais**. [s. l.], p. 417, 2018.

SINGH, M.; MENSAH, G. A.; BAKRIS, G. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. **Cardiology Clinics**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 545–59, 2010.

STRAZZULLO, P. et al. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. **British Medical Journal (Clinical research ed.)**, [s. l.], v. 339, p. b4567, 2009.

SUSIN, C.; KINGMAN, A.; ALBANDAR, J. M. Effect of Partial Recording Protocols on Estimates of Prevalence of Periodontal Disease. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 76, n. 2, p. 262–267, 2005.

SUVAN, J. E.; FINER, N.; D'AIUTO, F. Periodontal complications with obesity. **Periodontology 2000**, [s. l.], v. 78, n. 1, p. 98–128, 2018.

TONETTI, M. S.; & CLAFFEY, N. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C Consensus report of the 5th European workshop in periodontology. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 32, n. s6, p. 210–213, 2005.

TONETTI MS, GREENWELL H, KORNMAN KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. 20S, p. 149–61, 2018.

TONETTI, M. S.; VAN DYKE, T. E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAPWorkshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 84, n. 4–s, p. S24–S29, 2013.

TOUYZ, R. M. Reactive Oxygen Species, Vascular Oxidative Stress, and Redox Signaling in Hypertension. **Hypertension**, [s. l.], v. 44, n. 3, p. 248–252, 2004.

TROMBELLI, L. et al. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 45, p. S44–S67, 2018.

TSAKOS, G. et al. Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a National US survey. **Journal of Hypertension**, [s. l.], v. 28, n. 12, p. 2386–93, 2010.

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

VIDAL, F. et al. Higher prevalence of periodontitis in patients with refractory arterial hypertension: a case-control study. **Oral Diseases**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 560–3, 2011.

VLACHOPOULOS, C. et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. **Circulation**, [s. l.], v. 112, n. 14, p. 2193–200, 2005.

VON ELM, E. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 61, n. 4, p. 344–9, 2008.

WAN MAJDIAH, W. et al. Hypertension and its association with periodontal parameters in chronic periodontitis. **Health and the Environment Journal**. [s.l.], v.8, p. 1, 2017.

WATANABE, K.; CHO, Y. D. Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association. **Archives of Oral Biology**, [s. l.], v. 59, n. 8, p. 855–70, 2014.

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. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 71, n. 19, p. e127–e248, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Health Observatory (GHO) data: Blood Pressure**. World Health Organization, 2018. Disponível em: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/blood\\_pressure\\_prevalence/en/http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/blood\\_pressure\\_prevalence/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence/en/http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence/en/)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **A global brief on Hypertension**. World Health Organization, 2013. Disponível em: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation**. 2006. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/43588>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Oral Health Surveys: Basic Methods**. 4th. ed. Geneva: World Health Organization, 1997. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41905/9241544937.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 15 jan. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic - Report of a WHO Consultation**. Geneva: WHO technical report issues, 2000. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/42330>

ZHOU, Q.-B. et al. Effect of Intensive Periodontal Therapy on Blood Pressure and Endothelial Microparticles in Prehypertensive Patients With Periodontitis: A

Randomized Controlled Trial. **Journal of Periodontology**, [s. l.], p. 1–20, 2017.

## **Apêndices**

**Apêndice A – Nota da Dissertação**  
**Caracterização do perfil clínico periodontal e inflamatório sistêmico de**  
**pacientes hipertensos**

***Characterization of periodontal clinical and inflammatory systemic profile***  
***of hypertensive patients***

A presente dissertação de mestrado caracterizou a condição periodontal e os marcadores inflamatórios sistêmicos de pacientes hipertensos. Embora não tenha sido observada associação significativa entre hipertensão e a prevalência de periodontite moderada à grave, os pacientes hipertensos apresentaram maior chance de possuir inflamação periodontal clinicamente relevante (mais de 10% dos sítios com sangramento à sondagem ou presença de sítios com profundidade de sondagem maior ou igual 4mm), quando comparados a indivíduos normotensos. No entanto, não foram observadas diferenças nos marcadores inflamatórios sistêmicos entre os grupos (caso e controle). Apesar da associação entre o estado hipertensivo e a presença de inflamação periodontal, esses resultados preliminares não são capazes de confirmar a via inflamatória como mecanismo biológico ligando ambas as condições.

**Campo da pesquisa:** Clínica Odontológica, Odontologia Social e Preventiva, Periodontia.

**Candidata a Mestre:** Isabella Schönhofen Manso, cirurgiã-dentista pela Universidade Federal de Pelotas.

**Data da defesa e horário:** 26/02/2019 às 9 horas.

**Local:** Auditório do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pelotas. 5º andar da Faculdade de Odontologia de Pelotas. Rua Gonçalves Chaves, 457.

**Membros da banca:** Prof. Dr. Giovane Hisse Gomes, Doutor em Ciências Odontológicas (área de concentração em Periodontia) pela Universidade de São Paulo; Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maísa Casarin, Doutora em Ciências Odontológicas (área de concentração em Periodontia) pela Universidade Federal de Santa Maria; Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tamara Kerber Tedesco (Suplente), Doutora em Ciências Odontológicas (área de concentração em Odontopediatria) pela Universidade de São Paulo.

**Orientador:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Daniela Melchiors Angst, Doutora em Odontologia (área de concentração Clínica Odontológica/Periodontia) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Co-orientadores:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Natália Marcumini Pola, Doutora em Odontologia (área de concentração em Periodontia) pela Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP.

**Informação de contato:** Isabella Schönhofen Manso, isabellamanso@yahoo.com.br, Rua Emílio Jorge dos Reis, 435 – Pelotas – RS.

## **Apêndice B – Súmula do currículo do candidato**

### **Súmula do currículo**

Isabella Schönhofen Manso nasceu em 29 de abril de 1994, em São Lourenço do Sul, Rio Grande do Sul. Completou o ensino fundamental em escola pública estadual na mesma cidade, iniciou o ensino médio também em escola pública e concluiu em escola privada na cidade de Pelotas. No ano de 2011 ingressou na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), tendo sido graduada cirurgiã-dentista em 2016. No ano seguinte ingressou no Mestrado do Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFPel, área de concentração Clínica Odontológica, com ênfase em Periodontia, sob orientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Daniela Melchioris Angst. Durante o período de graduação foi bolsista de iniciação científica e atuou sob orientação do Prof. Dr. Rafael Ratto de Moraes. Durante o período de mestrado desenvolveu trabalhos que envolveram a área da periodontia e associações com outras condições sistêmicas.

### **Publicações:**

*Repair bond strength of resin composite with experimental primers—effect of formulation variables.* Valente, L. L.; Manso, I. S.; Münchow, E. A.; de Moraes, R. R. Journal of Adhesion Science and Technology, 31(7), 806-815. 2017.

*Experimental methacrylate-based primers to improve the repair bond strength of dental composites—a preliminary study.* Valente, L. L.; Münchow, E. A.; Silva, M. F.; Manso, I. S.; Moraes, R. R. Applied Adhesion Science, 2(1), 6. 2014.

*Quais são as evidências sobre a inter-relação entre a doença periodontal e a hipertensão arterial?* Manso, I. S.; Angst, P. D. M. Revista Periodontia - SOBRAPE. 2019.

## **Anexos**

## Anexo 1. Carta de aprovação pelo Comitê de Ética.

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-UFPel

**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-) 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 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

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, 455 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 Aprovação da CONEP:

Não

PELOTAS, 30 de Abril de 2015

---

Assinado por:  
Patrícia Abrantes Duval  
(Coordenador)

Endereço: Rua Prof. Assis, 488 sala 301  
Bairro: Centro CEP: 96.020-380  
UF: RS Município: PELOTAS  
Telefone: (51)3264-4960 Fax: (51)3221-3654 E-mail: cep.famed@gmail.com

## **Anexo 2.** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do Projeto: **“Caracterização dos fenótipos inflamatório e microbiológico de pacientes normotensos e hipertensos com doença periodontal crônica”**

Pesquisador Responsável: **Natália Marcumini Pola**

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: **FO/UFPEL**

Telefones para contato: (53) 8114-4334

Contato eletrônico: [nataliampola@gmail.com](mailto:nataliampola@gmail.com)

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_ anos

Ficha Número: \_\_\_\_

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa *“Caracterização dos fenótipos inflamatório e microbiológico de pacientes normotensos e hipertensos com doença periodontal crônica”* de responsabilidade da pesquisadora **Natália Marcumini Pola**.

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

Riscos: Os possíveis riscos desta pesquisa estão relacionados ao procedimento de coleta de sangue, o qual será realizado em ambiente laboratorial especializado. No entanto, todos os cuidados possíveis serão realizados para o bem-estar dos pacientes.

Benefícios: Os benefícios do presente estudo estão relacionados à importância do diagnóstico e tratamento da doença periodontal em pacientes hipertensos.

**Para participar desta pesquisa, nenhum valor será cobrado e também não haverá ônus para a manutenção dos tratamentos realizados.** Os voluntários serão submetidos a uma entrevista através de questionário e devem se enquadrar nos seguintes critérios de inclusão:

- 1- Apresentar idade entre 35 e 75 anos, sem distinção de gênero;
- 2- Apresentar, no mínimo, 4 dentes permanentes;
- 3- Pacientes normotensos; ou hipertensos que relatem o uso de medicamentos anti-hipertensivos;

4- Pacientes que não tenham realizado o uso de antibióticos, anti-inflamatórios, anti-depressivos, imunoestimuladores ou imunossupressores há pelo menos 3 meses.

Qualquer dúvida durante o tratamento poderá ser questionada com o pesquisador através de telefone de contato e ou correio eletrônico (e-mail).

Todas as informações aqui geradas serão confidenciais garantindo a privacidade ao sujeito da pesquisa.

Eu, \_\_\_\_\_, declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Pelotas, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Responsável pelo estudo

**Anexo 3.** Carta de aceite do artigo “Quais são as evidências sobre a inter-relação entre a doença periodontal e a hipertensão arterial?” na Revista Periodontia.



Taubaté, 14 de janeiro de 2019

Prezado (a) Autor (a),

É com imensa satisfação que informamos que seu artigo **Quais são as evidências sobre a inter-relação entre a doença periodontal e a hipertensão arterial?**, de autoria Isabella Schönhofen Manso e Patrícia Daniela Melchiors Angst protocolo – **181118-1** foi aceito para publicação na Revista Periodontia, a publicação oficial da SOBRAPE.

Informações adicionais serão fornecidas no momento oportuno quando da prova do PDF.

Atenciosamente,

Sheila Cavalca Cortelli

Editora - chefe

2007 -