

QUAIS SÃO AS EVIDÊNCIAS SOBRE A INTER-RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A HIPERTENSÃO ARTERIAL?

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

Isabella Schönhofen Manso¹, Patrícia Daniela Melchior Angst²

¹ 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

² Professora adjunta de Periodontia, Departamento de Odontologia Conservadora, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebimento: 18/11/18 - Correção: 05/12/18 - Aceite: 14/01/19

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.

UNITERMOS: estudos transversais; hipertensão; periodontite; pressão arterial. R Periodontia 2019; 29: 43-50.

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 (OMS, 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 subgingival de dois 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 autorrelato 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 seguintes valores: ≥ 130 mmHg de PA sistólica ou ≥ 90 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 (OMS, 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 (Macedo 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 DPs nos mecanismos envolvidos com a HA e, neste caso, realizando-se um adequado manejo das DPs, levanta-se a possibilidade destas medidas contribuir 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 DPs 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 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 DPs 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 (Mlachopoulos *et al.*, 2005), sendo provável que o perfil inflamatório causado pela DP esteja ligado a alterações da distensibilidade arterial.

b) Alteração nos níveis de NO e 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- α ; 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 5.4551 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 ≥ 17 anos, nos Estados Unidos, a partir da pesquisa NHANES III. Estes autores avaliaram dados de 6.617 homens e 7.377 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 0,5mm Hg, a cada 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, para 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 intrabucais. 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 $PS \geq 4\text{mm}$ ou $\geq 6\text{mm}$, do número de sextantes com sangramento gengival, e da PA. Os resultados demonstraram ausência de associação entre HA e o número de dentes com $PS \geq 4\text{mm}$ ou $\geq 6\text{mm}$, 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 autorrelatada 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 31.543 homens (idade entre 40 e 75 anos) sem história prévia de HA e que tinham conhecimento sobre saúde bucal. Identificou-se 10.828 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 2.588 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, para 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 35ª 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 estes resultados, os autores demonstraram que pacientes hipertensos apresentam 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 podem ser causadas 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).

Por outro lado, 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 (OMS, 2018). Além disso, muito embora fatores de risco, como obesidade, tabagismo, níveis elevados de colesterol e triglicérides 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-hipertensos 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-hipertensos 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.

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.

UNITERMS: cross-sectional studies; hypertension; periodontitis; blood pressure.

Declaração de conflitos de interesse e fomento

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

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
- 4- Sanz M, Ceriello A, Buyschaert 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- OMS – Organização Mundial da Saúde. Global Health Observatory (GHO) data: Blood Pressure. OMS 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/
- 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- OMS – Organização Mundial da Saúde. A global brief on hypertension | A global brief on Hypertension. OMS2013. Disponível em: 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- Macedo Paizan ML, 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 of 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 Periodontol 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, Knuutila 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.

Endereço para correspondência:

Patrícia Daniela Melchioris Angst

Rua Ramiro Barcelos, 2492 – Bairro Santana

CEP: 90035-003. – Porto Alegre – RS – Brasil

Tel.: +55 51 3308 5559

E-mail: patricia.angst@ufrgs.br