



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A
SÍNDROME METABÓLICA**

Trabalho submetido por
Maria de Fátima Pereira de Andrade Scarpim
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A
SÍNDROME METABÓLICA**

Trabalho submetido por
Maria de Fátima Pereira de Andrade Scarpim
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof Doutora Maria Beatriz Pereira Gomes

setembro de 2017

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Maria Beatriz Pereira Gomes, por aceitar o meu convite e pelo seu elevado conhecimento transmitido de uma forma tão entusiasmada, objetiva e esclarecedora.

Ao Professor Doutor Paulo Mauricio, pela sua permanente disponibilidade, esclarecimentos e apoio prestados.

À minha família, pelos valores inculcados na minha educação, como respeito, integridade, trabalho e perseverança.

Ao meu esposo e filhos, pelo apoio incondicional, compreensão, paciência e cumplicidade ao longo deste percurso académico e profissional.

Aos meus amigos, mesmo que distantes, pelo interesse, incentivo e carinho nos momentos em que mais precisei.

Aos amigos, Sheila, Gabriela, Dulce, Edson e Leo, pela colaboração, entusiasmada e competente, através da qual, de uma forma concreta, foi possível realizar esta tese.

Resumo

A síndrome metabólica (SM) pode ser definida por uma constelação de condições que reunidas aumentam a co-morbilidade, através do desenvolvimento da Diabetes Mellitus tipo II (DMII) e doenças cardiovasculares (DCV). Estas condições metabólicas incluem a insulino-resistência (IR) /intolerância à glucose, obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial (HTA). A sua etiologia ainda é desconhecida, embora diversos estudos sugiram que o estado pró-inflamatório possa contribuir para o seu desenvolvimento. Esta síndrome é considerada um problema de saúde pública, uma vez que resulta do crescente ganho excessivo de peso e estilo de vida sedentário da população mundial. Processos inflamatórios crónicos relacionados com a deposição de gordura abdominal causam uma ativação do sistema imune de uma forma ampla, que por sua vez, está implicado na patogénese da DMII, das dislipidémias e da IR. A doença periodontal (DP) é definida por uma condição inflamatória patológica dos tecidos de suporte dentários, cuja causa principal é a presença de placa dentária, embora seja a interação hospedeiro-bactéria, que determina a extensão e a progressão da doença. A forma mais severa da DP é a periodontite, que está implicada na libertação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias e, por isso, possivelmente, relacionada com a etiologia da SM. Nas últimas duas décadas, foram realizados diversos estudos epidemiológicos com o objetivo de clarificar a possível associação entre a SM e a DP, cujos resultados e conclusões apontam na sua maioria para uma associação positiva. No entanto, a necessidade da realização de mais estudos longitudinais e de intervenção é consensual. A presença de inúmeros fatores e a falta de critérios de diagnóstico homogêneos, quer para a SM, quer para a DP são algumas das limitações encontradas. Por conseguinte, existem ainda muitos aspetos a esclarecer e a comprovar, como por exemplo, a uni ou bidirecionalidade da relação destas duas condições e os mecanismos etiopatogénicos.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica, Doença Periodontal, Diabetes Mellitus II, Obesidade.

Abstract

The Metabolic Syndrome is a spectrum of conditions that increases the risk to cardiovascular disease and to type 2 diabetes mellitus comorbidity. The components of metabolic syndrome include insulin resistance, visceral obesity, dyslipidemia and arterial hypertension. Several studies suggest that metabolic syndrome is originate from a chronic pro-inflammatory state, although it's aetiology's not well defined. This syndrome is considered a public health problem, since it results from excessive weight gain and increasing sedentary lifestyle of the world's population. Chronic inflammatory processes related to deposition of abdominal fat causes an activation of the immune system, which is implicated in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and insulin resistance. Periodontal disease is defined by a pathological inflammatory condition of the dental support tissues. The main cause of the periodontal disease is the presence of dental plaque, although the host-bacteria interaction that determines the extent and progression of the disease. The most severe form of periodontal disease is periodontitis, which is involved in the release of pro-inflammatory cytokines, and possibly related to the aetiology of Metabolic Syndrome. Over the last two decades, several epidemiological studies have been conducted with the aim of clarifying the possible association between the Metabolic Syndrome and the periodontal disease, the results and conclusions point in the majority for a positive association. The presence of numerous confounding factors and the lack of unified diagnostic criteria for Metabolic Syndrome for periodontal disease are some of the limitations. Therefore, there are still many ways to clarify and prove, particularly if the relationship of these two conditions is uni or bi-directional and the etiopathogenic mechanism.

Keywords: Metabolic Syndrome, Periodontal Disease, Diabetes Mellitus, Obesity

Índice Geral

I.	Introdução	8
II.	Desenvolvimento	10
1.	Doença Periodontal.....	10
1.1	Definição	11
1.2	Etiopatogenia	12
1.3	Patogénese da Doença Periodontal	14
1.4	Diagnóstico da Doença Periodontal	19
1.5	Classificação das Doenças Periodontais	22
1.6	Fatores de risco	24
1.6.1	Periodontite e Diabetes.....	25
1.6.2	Periodontite e Obesidade	29
1.6.3	Periodontite e Hipertensão Arterial.....	33
1.6.4	Periodontite e Dislipidémia.....	34
2.	Síndrome Metabólica.....	36
2.1	Definição	36
2.2	Critérios de diagnóstico	37
3.	Relação entre a Doença Periodontal e a Síndrome Metabólica.....	40
3.1	Plausibilidade biológica	40
3.1.1	Inflamação Subclínica	41
3.1.2	Stress oxidativo/disfunção mitocondrial.....	42
3.1.3	Citoquinas.....	44
3.2	Epidemiologia.....	46
III.	Conclusões	54
IV.	Bibliografia	56

Índice de Figuras

Figura 1 - Mecanismo da Disbiose (Kilian et al., 2016)	13
Figura 2 – Causas da Disbiose (Kilian et al., 2016).....	13
Figura 3 - Desenho esquemático da gengiva saudável (Rose et al., 2007).....	14
Figura 4 - Desenho esquemático da gengivite (Rose et al., 2007)	16
Figura 5– Desenho esquemático da periodontite (Rose et al., 2007)	17
Figura 6 - Modelo da patogénese da Doença Periodontal (Kilian et al., 2016)	18
Figura 8 – diagrama da bolsa periodontal (Preshaw et al., 2012)	20
Figura 7 – Sondagem periodontal (Rose et al., 2007).....	20
Figura 9 - Mecanismo potencial da relação da diabetes com a perda óssea alveolar na periodontite (Wu et al., 2015).....	28
Figura 10 – A possível relação entre a expansão do tecido adiposo e o aumento do estado pró –inflamatório (Gómez- Ambrosi et al., 2008)	31
Figura 11– O papel da disfunção mitocondrial e do stress oxidativo na inflamação crónica (Bullon et al., 2014)	43
Figura 12 – Mecanismo possível da relação entre a obesidade e a DMII na inflamação crônica (Dandona et al., 2004)	45

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Índice Comunitário Periodontal	21
Tabela 2 – Resumo da Classificação das Doenças Periodontais	24
Tabela 3 - Critérios da Síndrome Metabólica da OMS.....	37
Tabela 4 – Critérios da Síndrome Metabólica da NCEP/ATPIII e da IDF 2005	38
Tabela 5 - Critérios da Síndrome Metabólica da IDF	39
Tabela 6 - Pontos de corte para circunferência abdominal entre diferentes etnias ...	40
Tabela 7 - Estudos de caso-controle entre a associação da SM e da DP.....	49
Tabela 8 - Estudos de longitudinais entre a associação da SM e da DP.....	50
Tabela 9 - Estudos de transversais entre a associação da SM e da DP.....	51

Lista de Abreviaturas

AAP – Academia Americana de Periodontologia

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AHA/NHLBI – *American Heart Association/ National Heart Lung and Blood Institute*

CPI – Índice Comunitário Periodontal

DCV – Doença Cardiovascular

DP – Doença periodontal

DM II– Diabetes Mellitus Tipo 2

HTA – Hipertensão arterial

IDF – *International Diabetes Federation*

IG – Índice gengival

IL1 – Interleuquina - 1

IL6 – Interleuquina – 6

IMC – Índice de massa corporal

IP – Índice de placa

IR – Insulino-resistência

MPM – Metaloproteinase da matriz

mmHg – Milímetros de mercúrio

mg/dL – Miligrama por decilitro

NCEP ATP III - *National Cholesterol Education Program and Third Adult Pannel*

NHANES III- *The Third National Health and Nutritional Examination Survey*

NIP – Nível de inserção periodontal

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – Odds Ratio

PCR – Proteína C-reativa

PgAs – Produtos finais da glicosilação avançada

Lista de Abreviaturas

(continuação)

PS – Profundidade de sondagem

RPgAs – Recetor dos PgAs

RANKL – Ligante do recetor do fator nuclear kapa B

ROS – *Reactive Oxygen Species*

SM – Síndrome Metabólica

TNF- α – Fator de necrose tumoral α

I. INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica é definida como um espectro de condições que, quando associados entre si, predisõem o indivíduo a um risco mais elevado de desenvolver DVC e DMII. O conjunto de fatores característicos da SM é composto pela obesidade abdominal, disglucemia, HTA e dislipidémia (Lamster & Pagan, 2017; Hatipoglu, Yaylak, & Gungor, 2015; D’Aiuto et al., 2008; Ford, Giles, & Dietz, 2002)

As mudanças no estilo de vida e no comportamento, que aconteceram no último século, resultaram num aumento preocupante da obesidade e da DMII, devido a um estilo de vida, cada vez mais, sedentário aliado ao ganho ponderal excessivo pelo consumo exagerado de alimentos hipercalóricos (Hatipoglu et al., 2015). Atualmente, tanto nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento, verifica-se de uma forma similar o aumento na prevalência da obesidade, assim como da SM prevendo-se que esta tendência se mantenha nas próximas décadas (Ford, Giles, & Dietz, 2002; Li, He, Sha, & Luan, 2009). Cerca de 20 a 25% da população mundial adulta é acometida pela SM sendo, deste modo, três vezes mais propensa a desenvolver acidente vascular cerebral ou síndrome coronária aguda, para além de duplicar o risco de morte (Correia et al., 2006).

Em Portugal, a SM é altamente prevalente e afeta entre 36,5% e 49,6% da população adulta. A prevalência elevada da HTA, DMII e obesidade, podem estar a contribuir para estes números (Raposo, Severo, Barros, & Santos, 2017).

É necessário desenvolver e implementar políticas públicas, na área da saúde, para o controle da obesidade e do sedentarismo, uma vez que a origem do problema, na maioria dos doentes, está não só numa alimentação inadequada como também na frequência de atividade física insuficiente. Estas medidas visam, simultaneamente, diminuir o erário público com a saúde e melhorar a qualidade de vida destes pacientes (Ford et al., 2002).

O interesse na relação entre a síndrome metabólica e a doença periodontal tem aumentado consideravelmente, na última década, tendo sido realizados inúmeros estudos epidemiológicos, na sua maioria transversais, alguns longitudinais e de intervenção (Hatipoglu et al., 2015; Nibali et al., 2013; Watanabe & Cho, 2014).

Segundo Bullon e colaboradores (2009), existe uma correlação entre os componentes da SM, a resposta inflamatória sistémica e a DP com maior destaque para a periodontite (P Bullon et al., 2009).

A periodontite é uma doença inflamatória crónica que evolui de forma progressiva e irreversível, sendo responsável pela destruição dos tecidos de sustentação - tecido conjuntivo e osso alveolar, que em situações extremas pode culminar na perda dentária. É induzida pela ação de bactérias patogénicas e, uma vez instalada, a sua progressão é influenciada por fatores ambientais e genéticos de cada hospedeiro (Almeida & Lima, 2006; Offenbacher, 1996).

A inflamação crónica, presente na periodontite, pode representar um fator de risco potencial para uma maior morbilidade em várias doenças sistémicas, como por exemplo as DCV e a DMII, uma vez que pode ser disseminada sistemicamente (Moutsopoulos & Madianos, 2006). No entanto, constatou-se que nos portadores de SM, cuja obesidade e DMII estão presentes, a inflamação subclínica (decorrente da ativação do sistema imune) é responsável pela elevada concentração plasmática de mediadores inflamatórios (Pedro Bullon, Newman, & Battino, 2014; Dandona, Aljada, & Bandyopadhyay, 2004).

A explicação biológica plausível para a associação entre a SM e DP (periodontite) não está bem esclarecida, no entanto, acredita-se que possa existir um carácter bidirecional para a mesma. Ambas as condições demonstram um aumento nos níveis séricos dos produtos do stress oxidativo, que, a partir do estabelecimento da inflamação subclínica, pode influenciá-las bidirecionalmente (P Bullon et al., 2009).

A possibilidade da relação entre estas duas condições e o seu entendimento é essencial para que possam ser tomadas medidas concretas, através da cooperação entre o médico e o médico dentista, tendo em vista uma melhor qualidade de vida para estes pacientes.

Com a elaboração desta monografia procura-se esclarecer alguns conceitos fundamentais sobre o perfil do paciente com SM e da possível relação entre a SM e a DP, para além de uma revisão atualizada acerca de alguns estudos realizados de forma a alertar a possível relação entre estas condições.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Doença Periodontal

A doença periodontal é considerada como a segunda patologia dentária que mais afeta a população a nível mundial. Esta patologia é considerada uma doença “silenciosa”, uma vez que os pacientes convivem décadas com alguns sintomas, tais como o sangramento, o edema e a mobilidade dentária sem dor, o que pode contribuir para a sua elevada prevalência e o impacto na saúde em geral (Almeida & Lima, 2006; Buset et al., 2016).

Tanto o progresso da qualidade de vida como dos cuidados de saúde em geral, têm resultado, quer no aumento da esperança de vida, quer na diminuição do edentulismo. Assim permite-se a manutenção dos dentes naturais por mais tempo na boca. No entanto, é esperado um aumento da doença periodontal especialmente nos mais idosos, pois constituem uma camada da população mais susceptível, uma vez que as suas capacidades cognitivas e funcionais estão deficitárias, a polimedicação, a presença de patologias crónicas, a redução da taxa de secreção salivar, a higiene oral, a desnutrição, entre outros, podem contribuir para a vulnerabilidade e predisposição da doença periodontal (Almeida & Lima, 2006; Van Der Putten, De Visschere, Van Der Maarel-Wierink, Vanobbergen, & Schols, 2013).

Naturalmente, o envelhecimento implica a alterações dos tecidos orais. Porém esta condição não é um fator determinante no desencadear da perda de inserção dos tecidos periodontais, em indivíduos idosos saudáveis. A deterioração dos tecidos periodontais, manifesta-se através de alterações a nível molecular, e consequentemente a perda óssea, nos idosos com periodontite. O processo de envelhecimento pode estar associado ao aumento da resposta celular periodontal, frente à microbiota oral, estimulando, desta forma, a libertação de citocinas envolvidas na reabsorção óssea; a alterações na proliferação dos osteoblastos e osteoclastos, além de alterações sistémicas endócrinas (Huttner, Machado, de Oliveira, Antunes, & Hebling, 2009).

Em 1997, o facto da relação entre a DP e as doenças sistémicas não serem apenas evidencias circunstanciais, levou à introdução do termo “Medicina Periodontal” no campo da Periodontologia. A possível associação entre a doença periodontal e várias doenças sistémicas (DMII, DCV, osteoporose, infeções respiratórias) e a sua bi-direcionalidade, tem sido objeto de inúmeras pesquisas. O estudo recente de Monsarrat

e colaboradores (2016) mostrou que, atualmente, cinquenta e sete doenças sistêmicas estão a ser estudadas quanto à sua possível relação com as DP. Um processo inflamatório fisiopatológico comum a todas elas é a plausibilidade para que exista essa relação, manifestando-se em diversos órgãos incluindo a cavidade oral (Loos, 2016; Monsarrat et al., 2016).

1.1 Definição

As doenças periodontais são o reflexo de infecções bacterianas crônicas, caracterizando-se por uma resposta inflamatória, mediada pelo hospedeiro, e que afetam a integridade dos tecidos de suporte dos dentes. As estruturas periodontais incluem – a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar. A gengivite e a periodontite são as principais formas da doença periodontal. (Almeida & Lima, 2006; Genco & Borgnakke, 2013; Moutsopoulos & Madianos, 2006).

A gengivite é uma forma não destrutiva da doença periodontal e pode ser definida por uma inflamação restrita ao epitélio e tecido conjuntivo gengival. A gengivite tem a sua etiologia associada à placa supragengival, sendo uma condição reversível, uma vez que a remoção da placa, através de uma higienização mais eficiente, pode devolver a saúde a este tecido (Albandar, 2002; Almeida & Lima, 2006). A gengivite apresenta sinais clínicos apenas a partir da fase leve, uma vez que, na etapa inicial, as alterações são detetadas, apenas, através de exames histológicos. Na fase leve da doença, surgem: o sangramento e o aumento do exsudado gengival. Nas fases moderada a severa já são observadas, além do sangramento, a alteração na cor (mais avermelhada) e contorno gengival irregular (Almeida & Lima, 2006; Rose, Mealy, Genco, & Cohen, 2007).

A periodontite caracteriza-se por uma condição inflamatória crônica que implica na destruição dos tecidos de sustentação (ligamento periodontal, cemento radicular e osso alveolar). Evolui de forma progressiva e irreversível, e, em situações extremas pode culminar na perda dentária. A formação de bolsas periodontais, a perda óssea alveolar, o sangramento, o aparecimento de edema e eritema são alguns dos sinais e sintomas que caracterizam a periodontite (Cekici, Kantarci, Hasturk, & Van Dyke, 2014; Lamster & Pagan, 2017).

A periodontite crônica é a forma mais prevalente em adultos, caracterizando-se, normalmente, por uma progressão lenta a moderada. É diagnosticada através de sinais

clínicos, como por exemplo, o aumento da profundidade de sondagem e a perda de inserção, verificadas com o auxílio de uma sonda periodontal milimetrada. Por sua vez, a radiografia deteta a perda óssea alveolar. Esta patologia pode ser classificada de acordo com a severidade (leve, moderada ou severa) e com a extensão (generalizada e localizada) (Armitage, 1999; Lamster & Pagan, 2017).

1.2. Etiopatogenia

A cavidade oral abriga a segunda comunidade microbiana mais heterogênea do nosso corpo, pois proporciona um ambiente quente e húmido ideal. Embora a boca contenha centenas de microecossistemas, destacam-se cinco principais o dorso da língua, superfícies epiteliais, saliva, epitélio de revestimento do sulco gengival e as superfícies dentárias. É na cavidade oral, que também podemos encontrar uma variedade de microorganismos: como bactérias, vírus, fungos e protozoários. Já foram encontradas cerca de 700 espécies de bactérias, embora apenas metade delas tenha sido identificada. A cárie dentária e a doença periodontal são as duas principais patologias orais originadas por bactérias (Kilian et al., 2016; Rose, Mealy, Genco, & Cohen, 2007).

A etiologia das doenças periodontais está associada à infecção causada pela placa bacteriana. O complexo equilíbrio entre a microbiota residente e a cavidade oral é responsável pela manutenção da condição de saúde, isto é, a simbiose. Apesar da relação entre a microbiota oral e o hospedeiro estar num processo dinâmico permanente, a composição das comunidades dessa microbiota é constante numa situação de saúde. Em contrapartida, quando ocorre um distúrbio, quer na diversidade, quer na proporção das espécies verifica-se a disbiose, ou seja, uma alteração na estrutura da microbiota oral, predominando uma ou algumas espécies, aumenta, assim, o risco de doença. Na placa bacteriana organizada e em equilíbrio, é observado um predomínio das bactérias gram-positivas aeróbias – *Streptococcus sp* e *Actinomyces sp*, na placa supragengival e o predomínio de uma microflora anaeróbica gram-negativa (*Porphyromonas gingivallis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermédia*) subgengival (Fig. 1) (Kilian et al., 2016; Moutsopoulos & Madianos, 2006; Rose et al., 2007).

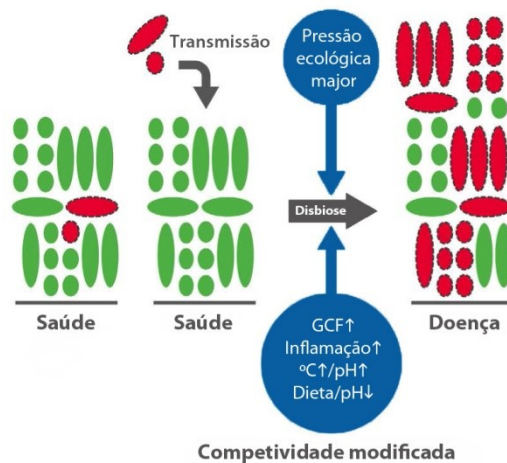


Figura 1 - Mecanismo da Disbiose (Adaptado de *Kilian et al., 2016*)

O acúmulo de placa bacteriana pode propiciar o aparecimento da gengivite; contudo a sua presença, por si só, não é suficiente para desencadear a periodontite. O desequilíbrio da complexa interação entre os mediadores da resposta imunológica e o biofilme, é o possível responsável pela progressão da gengivite para a periodontite. A susceptibilidade de cada indivíduo para o desenvolvimento da periodontite é variável. Num hospedeiro susceptível, a gengivite não consegue ser controlada. Possíveis fatores genéticos, epigenéticos resultantes de alterações ambientais, comportamentais modificáveis (dieta, tabaco, stress, higiene oral), doenças sistêmicas (DMII, obesidade) e defeitos na imunoregulação podem contribuir de uma forma desfavorável para a evolução da periodontite (Fig.2) (Hajishengallis, 2014; Kilian et al., 2016).

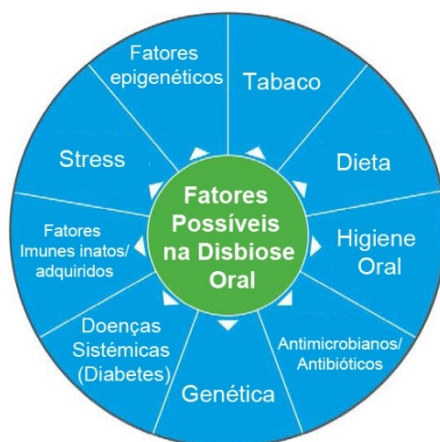


Figura 2 – Causas da Disbiose (Adaptado e modificado de *Kilian et al., 2016*)

1.3. Patogénese da Doença Periodontal

A gengiva é o único componente do periodonto que permite ser avaliado clinicamente a olho nu. A gengiva saudável caracteriza-se por uma coloração rosa-coral de consistência firme, embora possa apresentar manchas melânicas em alguns grupos raciais, e distingue-se da mucosa alveolar mais vermelha e flexível (Fig. 3). À sondagem não apresenta sangramento, o exsudato gengival é mínimo e o sulco gengival é raso. No entanto, a presença de bactérias e seus subprodutos podem desencadear uma resposta fisiológica inicial. (Rose et al., 2007).

A inflamação é uma resposta fisiológica do sistema imune do organismo, essencial no processo de defesa perante uma agressão. A fase aguda da inflamação consiste numa resposta rápida e de curta duração. O tecido inflamado sofre o aumento da permeabilidade vascular, com a deslocação das proteínas do plasma para a área afetada, causando o edema. O rubor presente, neste processo, é provocado pela vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo. A hemorragia ocorre devido à ulceração do epitélio do sulco, em contato com a placa bacteriana. No entanto, quando a agressão persiste não conseguindo ser controlada, a inflamação torna-se crónica (Cekici et al., 2014).

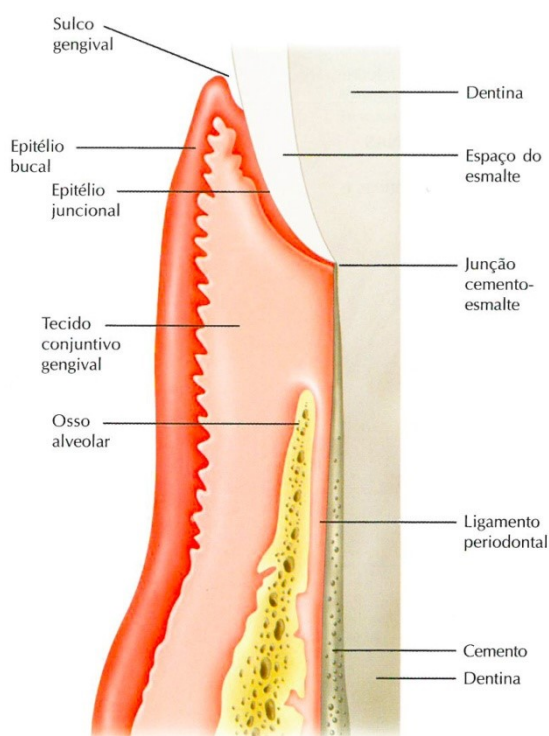


Figura 3- Desenho esquemático da gengiva saudável (Adaptado de *Rose et al. 2007*)

A resposta inflamatória no periodonto manifesta-se, inicialmente, como gengivite, que consiste num desequilíbrio entre a defesa do hospedeiro e a presença de endotoxinas bacterianas. Estes subprodutos bacterianos são um gatilho para que as células do epitélio juncional produzam citocinas, estimulando a vasodilatação local e a formação de exsudato inflamatório. Neste estágio, apenas é possível ser observadas alterações histológicas, se causa for eliminada ocorre uma reversão. Se o fator etiológico permanecer haverá uma evolução da resposta fisiológica para a patológica. Ocorrendo, deste modo, o estímulo de neutrófilos, fibroblastos e células epiteliais. Os neutrófilos são atraídos para a área inflamada, devido à presença das citocinas. Estas funcionam como sinais intercelulares reguladores da resposta imunológica, libertando as metaloproteinases (MPM). As MPM são responsáveis pelo início da destruição do colagénio. As restantes células envolvidas estimulam a libertação de prostaglandinas em especial a prostaglandina E2 (PgE2), que induzem a produção de citocinas como as interleuquinas (IL-1 β , IL-6) e, também, do fator de necrose tumoral α (TNF- α) (Almeida & Lima, 2006; Cekici et al., 2014; Moutsopoulos & Madianos, 2006; Offenbacher, 1996).

Na fase de gengivite leve, na tentativa de eliminar os agentes bacterianos é observado um aumento significativo do número de neutrófilos no tecido conjuntivo. Quando esta tentativa falha, é recrutado outro grupo de células – os monócitos, atraídos pela área de infecção, que, em seguida, se diferenciam em macrófagos. Os macrófagos têm aqui o papel de fagocitar os neutrófilos finais, bem como, os agentes bacterianos remanescentes. Durante o combate a estes agentes microbianos, outras células como mastócitos (ação vasodilatadora) e plasmócitos (produção de citocinas) são também atraídos para a área afetada. É nesta fase que surgem os primeiros sinais clínicos da gengivite, isto é, a alteração da cor, o sangramento e o aumento do exsudato (Fig. 4) (Cekici et al., 2014; Offenbacher, 1996; Rose et al., 2007).

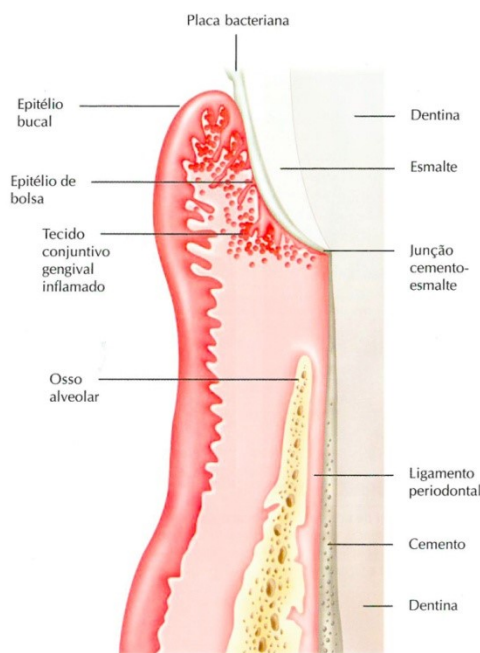


Figura 4- Desenho esquemático da gengivite (Adaptado de *Rose et al. 2007*)

É de salientar, que os neutrófilos e os macrófagos são células que têm um papel evidente no controle da infecção inicial pela placa bacteriana. Porém se não forem eficazes neste controle são responsáveis na perpetuação da doença causando a destruição tecidual, através da produção de citocinas, e da ativação de outras células do sistema imune (Offenbacher, 1996; Rose et al., 2007).

Quando a lesão se encontra estabelecida, ocorre a transição da resposta imune inata para a resposta imune adquirida, cujas células predominantes são os linfócitos T e B, os macrófagos e plasmócitos. Clinicamente, esta fase pode ser definida por gengivite moderada a severa, na qual os tecidos gengivais perdem a sua cor e forma original. A destruição do tecido conjuntivo surge desde o início da resposta inflamatória. Porém intensifica-se nesta fase, pois as MPM agora são sintetizadas também pelos macrófagos, fibroblastos e as células epiteliais (queratinócitos). Em simultâneo, ocorre a síntese de interleucinas, em especial, a IL-1 α , IL-1 β e IL-6, pelos queratinócitos e monócitos. Estas moléculas estimulam diretamente a reabsorção óssea (IL-1 β) e ativam a libertação da PgE2 nos fibroblastos e nos monócitos. As prostaglandinas funcionam como sinais químicos celulares que atuam localmente, sendo responsáveis pela libertação de citocinas, nomeadamente a IL1, a IL6, TNF- α e também pela síntese de MPM. A PgE2, por sua vez, é responsável pela vasodilatação, edema e reabsorção óssea (Cekici et al., 2014; Lamster & Pagan, 2017; Offenbacher, 1996).

A transição da gengivite para a periodontite caracteriza a fase avançada da doença, se o processo inflamatório não for controlado, progride em direção apical provocando o início da destruição óssea. Os níveis elevados de interleuquinas, prostaglandinas e $\text{TNF-}\alpha$, nos tecidos periodontais, são responsáveis pelo aumento da expressão do RANKL (ligante do recetor do fator nuclear kapa B). Quando o RANKL se liga ao seu receptor, induz ao aumento da diferenciação, à atividade dos osteoclastos e à consequente reabsorção óssea (Rose et al., 2007; Yucel-Lindberg & Båge, 2013).

O caráter destrutivo-progressivo da periodontite, perante uma resposta imune deficiente do hospedeiro, leva a um desequilíbrio a favor da agressão bacteriana. Consequentemente temos a formação de bolsas periodontais com a contínua migração do epitélio longo de união em direção apical, perda da crista óssea alveolar e recessão da nível gengival. O epitélio da bolsa oferece menos resistência aos microorganismos agressores. O tecido conjuntivo inflamado adjacente a este epitélio encontra-se destruído e é, gradualmente, substituído por um infiltrado inflamatório, rico em células do plasma e linfócitos, perpetuando o processo inflamatório (Fig. 5) (Almeida & Lima, 2006; Rose et al., 2007).

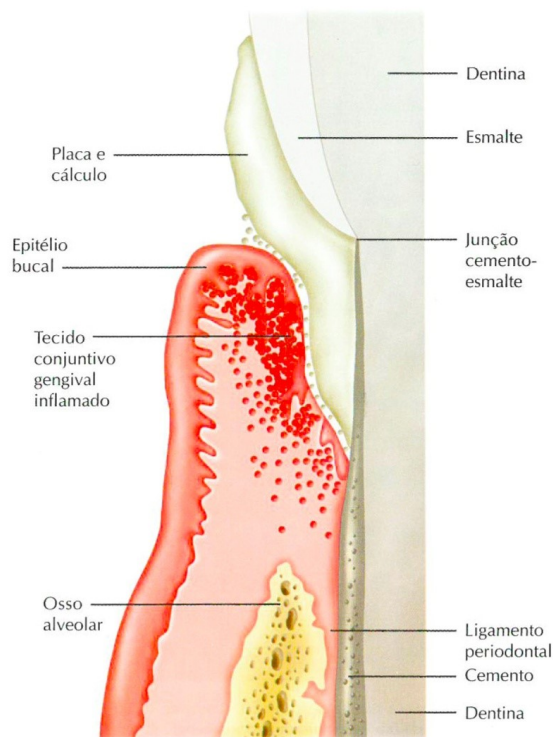


Figura 5– Desenho esquemático da periodontite (Adaptado de *Rose et al. 2007*)

Na patogênese da DP, a resposta imune do hospedeiro é determinante para a progressão da doença periodontal (Fig. 6). Todavia, este pode sofrer uma influência adicional de fatores de risco biológicos (locais e/ ou sistêmicos) e comportamentais, que contribuem para a variabilidade da perda tecidual periodontal de indivíduo para indivíduo. O padrão de higiene oral, a morfologia e alinhamento dos dentes, a presença de cálculo, o nível e quantidade de obturações, o trauma oclusal e a morfologia do osso alveolar, entre outros, são alguns dos fatores locais implicados. Outros fatores sistêmicos possíveis são doenças endócrinas (DMII, DCV, SM, osteoporose), hematológicas, fatores genéticos e epigenéticos, déficit nutricional e medicamentos (Albandar, 2002; Hatipoglu et al., 2015).

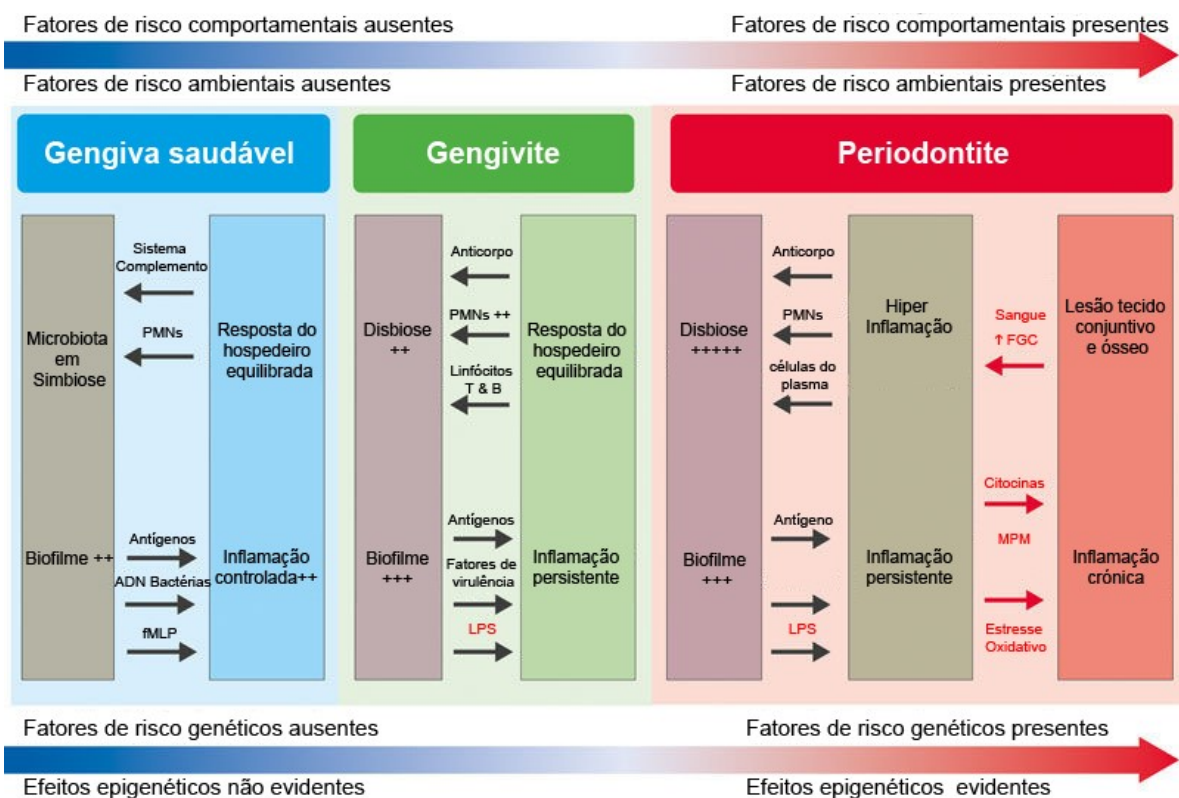


Figura 6. Modelo da patogênese da Doença Periodontal (Adaptado de Kilian et al. 2016)

1.4. Diagnóstico da Doença Periodontal

A maioria da população terá provavelmente alguma doença periodontal, ao longo da vida, e 25% destes serão susceptíveis a desenvolver DP severa. Deste modo, é de extrema importância o exame periodontal completo para a prevenção ou para o tratamento da DP, na prática diária do médico- dentista (Allen, 2015).

A análise da história clínica e dentária e a avaliação dos sinais e sintomas através da realização do exame oral/ periodontal completo, associada ao estudo radiográfico adequado, é imprescindível para determinar o diagnóstico e definir, se necessário, o plano de tratamento (Rose et al., 2007).

A gengiva é avaliada, de uma forma básica, através da observação do contorno, da coloração e da presença ou ausência de sangramento à sondagem. O índice gengival (IG) de Løe e Silness (Loe & Silness, 1963) é o sistema de classificação mais amplamente usado na epidemiologia observacional e experimental, pois é sensível o suficiente, permitindo detectar pequenas diferenças na inflamação gengival (Rose et al., 2007).

O exame periodontal completo ou *full-mouth*, é o método ideal para determinar a condição periodontal de cada indivíduo. A sondagem consiste na introdução delicada de uma sonda periodontal milimetrada (Fig. 7), no sulco periodontal ao redor de cada dente (exceto os terceiros molares), em cada uma das seis posições (mesiovestibular, vestibular, distovestibular, mesiolingual, lingual, distolingual) (Allen, 2015; Rose et al., 2007).

Através da sondagem periodontal, é possível determinar a medida da profundidade de sondagem (PS) e do nível de inserção periodontal (NIP). O maior valor deve ser registado para cada dente (Allen, 2015; Rose et al., 2007).



Figura 7 – Sondagem periodontal com sonda milimetrada (Adaptado de *Rose et al. 2007*)

O NIP é considerado o exame padrão-ouro para a detecção da destruição dos tecidos periodontais e mede (em milímetros) a distância da junção amelo-cementária até a base do sulco gengival. Por sua vez, a PS é determinada pela distância do nível gengival à base do sulco gengival (Fig. 8) (*Rose et al., 2007*).

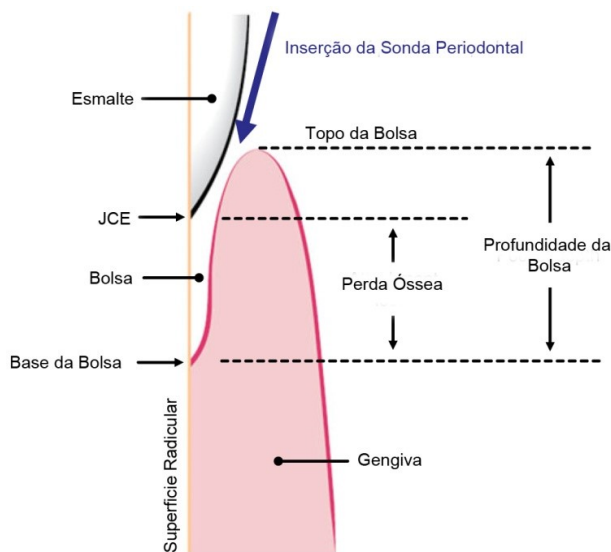


Figura 8 – Diagrama da bolsa periodontal (*Preshaw et al., 2012*)

Devido à falta de tempo e de recursos, os estudos epidemiológicos adotam na sua maioria a avaliação parcial da PS e do NIP, em detrimento do exame *full-mouth*. O Índice de DP de Ramfjord (Ramfjord, 1967), o CPI (Índice Comunitário Periodontal), e o protocolo de metade da boca são alguns dos mais usados. Um subconjunto pré-determinado de dentes é selecionado, quer no índice de Ramfjord (16, 21, 24, 36, 41 e 44), quer no CPI (17, 16, 11, 26, 27, 37, 36, 31, 46 e 47), enquanto que no protocolo de metade da boca são avaliados todos os dentes de dois quadrantes, aleatoriamente, escolhidos. O CPI, preconizado pela OMS, é um dos índices mais utilizados na saúde pública e em estudos epidemiológicos. Associa a verificação da saúde gengival, a presença de cálculo e de bolsa periodontal (Tabela 1).

Score	Crítérios
0	Gengiva normal
1	Sangramento após a sondagem; sem cálculo; bolsas periodontais <4 mm
2	Presença de cálculo à sondagem; bolsas periodontais < 4 mm
3	Bolsa com 4 a 5 mm
4	Bolsa > 6 mm

Tabela 1 – Índice Comunitário Periodontal - CPI (Adaptado de *Rose et al., 2007*)

O estudo complementar do exame radiográfico auxilia no diagnóstico da DP. Através das radiografias é possível avaliar o nível ósseo horizontal, defeitos ósseos verticais, envolvimento da região de furca, entre outros. Na Periodontologia, as radiografias indicadas para um diagnóstico mais preciso são as periapicais e as *bitewings*, que devem ser colocadas em dispositivos de posicionamento adequados à obtenção da técnica do paralelismo. As radiografias panorâmicas (ortopantomografias) também são uma opção de diagnóstico, permitindo avaliar toda a cavidade oral numa película única (Allen, 2015; Rose et al., 2007). No entanto, a severidade da perda óssea alveolar pode ser subestimada, neste tipo de radiografia, quando comparada com as medidas diretas obtidas na sondagem periodontal (Nesbitt et al., 2010).

1.5. Classificação das Doenças Periodontais

O termo “doença periodontal” abrange todas as condições patológicas que afetam as estruturas do periodonto de proteção e/ou sustentação. A etiologia e a patogênese da DP têm sido o tema de inúmeros estudos. Os novos conhecimentos e técnicas científicas determinam as alterações nos conceitos, perante esse facto, é necessário atualizar a classificação de forma acompanhar a evolução das novas descobertas (Newman, Takei, & Carranza, 2012)

O sistema de classificação das DP é uma ferramenta que permite, de uma forma ordenada, o estudo da etiologia, da patogênese e do tratamento das doenças periodontais e a comparação de resultados entre estudos científicos. Além disso, este sistema auxilia o clínico na organização do diagnóstico, no plano de tratamento, na previsão de um prognóstico e na abordagem nos cuidados de saúde dos pacientes (Armitage, 1999).

O sistema de classificação mais atual data de 1999, tendo sido proposto pela American Academy of Periodontology, sendo as gengivites associadas à placa dentária e as periodontites crônicas as doenças periodontais mais comuns (Tabela 2) (Armitage, 1999).

As doenças periodontais são, na sua maioria, causadas pela presença de placa, mas podem surgir devido a outros fatores. A gengivite induzida por placa bacteriana sem nenhum fator adicional local ou sistémico é a mais comum e simples de todas. Destacam-se como fatores locais, o padrão de higiene oral; a morfologia e alinhamento dos dentes; o nível e quantidade de obturações; reabsorções cervicais, entre outras. Existem, também, as doenças gengivais que apresentam como fator etiológico central a placa dentária, porém têm os efeitos desta exacerbados ou alterados, quer por fatores sistêmicos, quer por medicações ou déficit nutricional (Albandar, 2002; Rose et al., 2007).

Na inflamação gengival não induzida por placa, a placa bacteriana não tem um papel etiológico. Esta lesão gengival pode ser causada por vírus (herpes simples, varicela zoster), fungos (candidíase, histoplasmose) ou bactérias exógenas (*Neisseria gonorrhoea*, *Treponema pallidum*), lesões de etiologia genética (fibromatose gengival hereditária), lesões traumáticas, ou causada também por desordens sistêmicas como as reações alérgicas e alterações mucocutâneas que se manifestam na cavidade oral,

nomeadamente, o penfigóide vulgar, o líquen plano e o eritema multiforme, entre outras (Rose et al., 2007).

A periodontite pode ser classificada em crónica ou agressiva.

A periodontite crónica pode acometer crianças e adolescentes, mas é mais prevalente nos adultos. Clinicamente, pode caracterizar-se por uma progressão lenta, embora alguns indivíduos possam apresentar períodos curtos de progressão rápida. O grau de destruição periodontal depende do nível de higiene oral, da resposta do sistema imunitário e também de fatores predisponentes como o stress, o tabaco e doenças sistêmicas (diabetes mellitus). Além disso, um padrão microbiano variado é comum no biofilme subgengival, embora possa sofrer variações de indivíduo para indivíduo e entre diferentes sítios desse mesmo indivíduo (Lindhe et al., 1999). A periodontite crónica pode ser classificada também quanto à severidade e quanto à extensão. O grau de severidade pode ser leve, moderado ou severo sendo determinado pela quantidade de perda de inserção. A periodontite leve pode apresentar valores de perda de inserção até 3 mm, a moderada entre valores de 3 e 4mm, e a severa, quando igual ou superior, a 5 mm. Relativamente à extensão, a periodontite classifica-se como localizada, quando 30% dos sítios são envolvidos. Quando o valor for superior a 30 % denomina-se por generalizada (Newman et al., 2012)

A periodontite agressiva é muito menos comum do que a crónica e acomete com maior frequência os mais jovens. Caracteriza-se por uma perda agressiva e rápida dos tecidos conjuntivo e ósseo, levando a uma possível perda dentária precoce. Os pacientes portadores desta forma de periodontite são, clinicamente, saudáveis e a quantidade de biofilme bacteriano é inconsistente com a severidade da destruição, sendo esta localizada ou generalizada. As bactérias *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* implicadas nesta patologia encontram-se em proporções aumentadas, além disso, a periodontite agressiva encontra-se associada à resposta aumentada de macrófagos, níveis elevados de IL-1 β e prostaglandinas E2. Estudos recentes sugerem que a resposta imunológica exacerbada do hospedeiro pode ser regulada por modificações epigenéticas herdadas, cujos genes relacionados com a codificação da resposta inflamatória sofreram alterações sem que por isso haja modificação da sequência do ADN (Rose et al., 2007; Shaddox et al., 2017).

I.	Doenças Gengivais	<ol style="list-style-type: none"> 1. Doenças Gengivais induzidas por placa 2. Doenças Gengivais não induzidas por placa
II.	Periodontite Crónica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Localizada 2. Generalizada
III.	Periodontite Agressiva	<ol style="list-style-type: none"> 1. Localizada 2. Generalizada
IV.	Periodontite como manifestação de doenças sistémicas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associada a doenças hematológicas 2. Associada a desordens genéticas 3. Sem causa específica
V.	Doença periodontal necrosante	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gengivite agressiva necrosante (GUN) 2. Periodontite agressiva necrosante (PUN)
VI.	Abcesso periodontal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Abcesso gengival 2. Abcesso periodontal 3. Abcesso pericoronário
VII.	Periodontite associada a lesões endodônticas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lesões endodônticas-periodontais combinadas
VIII.	Deformações associadas ao desenvolvimento ou adquiridas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fatores locais relacionados com os dentes que predispõe ou modificam a doença periodontal induzida por placa 2. Deformações mucogengivais 3. Deformações mucogengivais associadas a espaços edêntulos 4. Trauma oclusal

Tabela 2 – Resumo da Classificação das Doenças Periodontais (Adaptado de *Rose et al., 2007*)

1.6. Fatores de Risco

Os fatores de risco determinam uma maior exposição para o desenvolvimento de doenças. Nas doenças periodontais, manifestam-se através da perda tecidual durante um período de tempo. É óbvio que a presença do biofilme oral seja um pré-requisito para o desenvolvimento da DP. Não existe doença periodontal sem biofilme oral, porém nem todos os indivíduos expostos ao biofilme oral desenvolvem DP. Na DP foram referidos fatores de risco não modificáveis (sexo, idade, etnia e genética) e fatores de risco modificáveis como a placa bacteriana, o uso do tabaco, o stress, a osteoporose, a

desnutrição, doenças sistêmicas endócrinas (diabetes e obesidade) e disfunções cognitivas, entre outras (Fig.4) (Albandar, 2002).

Alguns estudos têm sido realizados, na tentativa de esclarecer a importância dos fatores de risco e o entendimento da sua influência na patogênese da periodontite bem como na sua prevenção e tratamento.

As estimativas de dados epidemiológicos mais recentes mostram que, nos EUA, a prevalência de doença periodontal é de 46%. Uma possível explicação para este paradoxo, uma vez que, para um país desenvolvido, esta seja considerada uma prevalência elevada, deve-se ao facto do reembolso pelo tratamento periodontal seja uma medida pouco não contemplada pelo sistema de saúde norte-americano (Eke et al., 2015). Por sua vez, um estudo realizado na Inglaterra (onde o serviço nacional de saúde comparticipa financeiramente a prevenção periodontal e reembolsa os tratamentos periodontais), estimou a prevalência da doença periodontal, em aproximadamente 45% da amostra. No entanto, estes pacientes relataram ter tido acesso a *check-ups* regulares, a realizarem escovação dentária duas vezes ao dia e a usarem dentifrícios com flúor, o que os levou a indagar a razão ou as razões pelas quais esta prevalência foi tão elevada. Ao analisar os dados, os mesmos pesquisadores verificaram que 52% eram fumantes, 51% apresentavam placa visível e 44% tinham uma dieta pobre, porém elevada ingestão de açúcares (Fu, Li, Xu, Gong, & Yang, 2016).

As doenças crónicas caracterizam-se usualmente por condições heterogêneas sendo causadas por diversas etiologias e influenciadas por fatores de risco, englobando, desta mesma forma, a doença periodontal crónica. A presença de indicadores e fatores de risco representa um papel adicional no estabelecimento da doença ou na sua progressão. A diabetes, o tabaco e a microflora periodontal são os fatores de risco para a doença periodontal mais estudados e consagrados. Além desses três fatores, outros vêm sendo pesquisados, tais como: obesidade, dislipidemia, hipertensão, osteoporose, stress, disfunções no sistema imunitário, entre outras (Albandar, 2002; Bouchard, Carra, Boillot, Mora, & Rangé, 2017; Fu et al., 2016; Martin-Cabezas et al., 2016; Nascimento et al., 2015a).

1.6.1. Periodontite e Diabetes

A diabetes mellitus é um conjunto heterogêneo de desordens que afetam o metabolismo dos lípidos, carboidratos e das proteínas. A característica da diabetes é a elevação dos níveis de glucose no sangue, isto é, a hiperglicemia, que pode resultar de

defeitos na secreção de insulina, devido a uma disfunção nas células β do pâncreas e/ou na resistência de células hepáticas e musculares à ação desta hormona (Mealey, Oates, & American Academy of Periodontology, 2006).

A hiperglicemia crônica leva à disfunção e deterioração, a longo prazo, em diferentes órgãos (coração, rins, nervos, olhos e vasos sanguíneos), além de um processo de cicatrização mais lento (Lamster, Cheng, Burkett, & Lalla, 2014; Mealey & Ocampo, 2007). A OMS prevê um aumento muito rápido na incidência da DMII na população mundial, estima-se um crescimento de 171 milhões em 2000 para 366 milhões em 2030 (Almeida & Lima, 2006).

A DMII, antes denominada por não insulino-dependente, é resultado de um processo que envolve a resistência à insulina. Esta hormona permite a entrada de glucose nos tecidos alvo, onde, é utilizada na produção de energia. A diminuição da sensibilidade das células (hepáticas, adiposas e musculares) à ação da insulina endógena compromete a absorção da glucose, cujos níveis séricos ficam aumentados. A permanência elevada de glucose na circulação ativa um mecanismo compensatório que induz as células β pancreáticas ao aumento na produção da insulina. Embora ocorra a produção compensatória, esta é insuficiente para manter os valores séricos de glucose numa taxa de normalidade (Mealey et al., 2006; Mealey & Ocampo, 2007; Wu, Xiao, & Graves, 2015).

De uma forma geral, os pacientes portadores de DMII são obesos – maior concentração de gordura no abdómen e podem apresentar complicações cardiovasculares, neuropáticas e HTA. A DMII pode ficar anos sem ser diagnosticada, tornando-se crônica, uma vez que a sua progressão é gradual e, frequentemente, assintomática (Mealey & Ocampo, 2007).

Na DMII, normalmente, ocorrem alterações no metabolismo dos lípidos. A produção elevada de ácidos gordos, proveniente dos adipócitos, presentes em maior quantidade na obesidade, contribui para a resistência à insulina. O papel anti-inflamatório da insulina está prejudicado, quer na DMII, quer na obesidade. Assim as duas condições estão associadas à inflamação possivelmente pelo facto da IR contribuir para o processo inflamatório (Dandona et al., 2004; Mealey et al., 2006).

O desequilíbrio metabólico da DMII está correlacionado à hiperglicemia, à ação dos produtos finais de glicosilação avançada (PgAs), ao stress oxidativo, à lipotoxicidade e a mediadores pró-inflamatórios. Os PgAs derivam da auto-oxidação intracelular da glucose e da elevada oxidação dos ácidos gordos, sendo responsáveis por

modificações na estrutura das proteínas. Nos vasos sanguíneos, provocam alterações no colagénio da membrana o que leva ao aumento da espessura e à diminuição do seu diâmetro. Os recetores dos PgAs (RPgA) identificados na superfície de várias células (fibroblastos, células endoteliais, monócitos e macrófagos) exibem uma expressão exacerbada e induzem à produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e TNF- α) e espécies reativas de oxigénio (ROS) (Mealey & Ocampo, 2007; Mishra, 2016).

A lipotoxicidade deve-se à presença de ácidos gordos livres de cadeia longa no plasma sanguíneo, que determina o aumento da insulino-resistência, ao prejudicar a função de secreção das células β , além de promover a sua apoptose. As células hepáticas e musculares são as mais afetadas pela excessiva quantidade deste tipo de ácidos gordos, causando a ativação da inflamação, o aumento da libertação de ROS e potencializam a apoptose (Wu, Xiao, & Graves, 2015).

O stress oxidativo desempenha um papel fundamental na insulino-resistência e nas complicações da DMII, uma vez que a hiperglicemia é responsável pelo aumento exacerbado da superoxidação nas mitocôndrias. Os superóxidos levam ao aumento da formação dos PgAs e da expressão do RPgAs. A inflamação induzida pelo aumento intracelular das espécies reativas de oxigénio também contribui para as complicações da DMII, uma vez que aumenta a suscetibilidade dos tecidos, perante danos causados pela oxidação (Wu et al., 2015).

A manutenção de um quadro hiperglicémico, por longos períodos, pode induzir o paciente a um estado hiperinflamatório que altera o processo de cicatrização aumentando a susceptibilidade a infeções (Mealey & Ocampo, 2007).

Desde há algum tempo, que a DMII e a DP, estão biologicamente interligadas.

A DP é considerada a sexta complicação da DMII, e esta um dos fatores de risco primários para o desenvolvimento e progressão da periodontite crónica. O mecanismo pelo qual a DMII possa estar associada à periodontite, deve-se ao estado inflamatório persistente, como consequência de alterações sistémicas e imunológicas. O predomínio de bactérias anaeróbias, gram-negativas, concentradas nas bolsas periodontais, é uma fonte crónica de produtos bacterianos e mediadores da inflamação (TNF- α , IL-6, IL1 β). Desta forma a secreção elevada destes mediadores e a interação PgA-RPgA pode levar ao aumento da expressão do RANKL, envolvido no processo de reabsorção óssea alveolar no periodonto (Almeida & Lima, 2006; Pedro Bullon, Newman, & Battino, 2014; Tsai, Hayes, & Taylor, 2002; Wu et al., 2015).

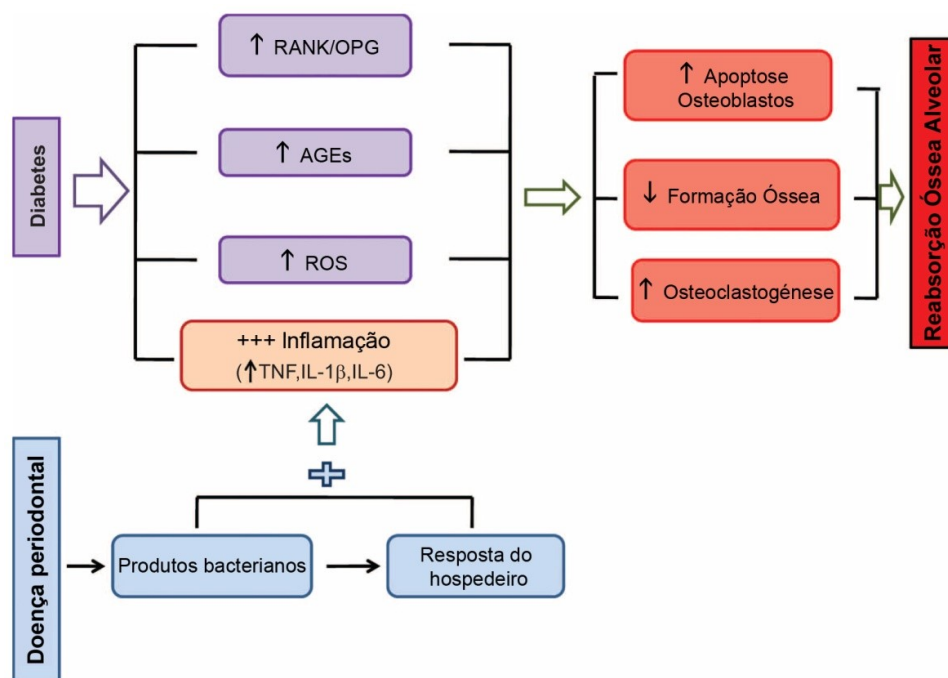


Figura 9 – Mecanismo potencial da relação da DMII com a perda óssea alveolar na periodontite (Adaptado de Wu et al., 2015)

O impacto da DMII na cavidade oral tem sido um assunto extensamente estudado. Dentro desta relação, as evidências indicam que o risco de desenvolver periodontite é três vezes maior nos pacientes diabéticos do que nos normoglicémicos (Mealey & Ocampo, 2007).

No estudo epidemiológico realizado pelo NHANES III (*The Third National Health and Nutritional Examination Survey*), nos EUA, verificou-se que o risco de um adulto, com diabetes não controlada em desenvolver periodontite, aumentou 2,9 vezes, quando comparado com indivíduos não diabéticos. Por outro lado, aqueles que apresentaram diabetes controlada o risco para a periodontite foi insignificante (Tsai et al., 2002).

Doentes com DM apresentam, também, um risco elevado de desenvolverem a doença periodontal em maior extensão e severidade, quando comparados com indivíduos não diabéticos. Num estudo, Lamster e colaboradores (2014), avaliaram indivíduos diagnosticados pela primeira vez, com DMII ou com DMII não controlada e evidenciaram que os portadores de DMII ou pré-diabéticos (taxa de glucose elevada mas inferior ao valor limite para diabetes) apresentaram maior perda de elementos dentários e um número superior de dentes com profundidade de sondagem igual ou

superior a 5mm em pelo menos uma posição, comparados com os normoglicêmicos (Lamster, Cheng, Burkett, & Lalla, 2014). Adicionalmente, estudos clássicos sobre a população de índios Pima no Arizona (EUA), caracterizados por terem a maior prevalência de DMII do mundo, verificaram uma elevada prevalência de periodontite em pacientes com DMII, que apresentaram uma probabilidade maior de perda de inserção de 2,8 e 3,4 de perda óssea alveolar radiográfica se comparados com os normoglicêmicos (Emrich, Shlossman, & Genco, 1991).

O controle glicêmico é uma variável importante na relação entre a DMII e a severidade da periodontite. O papel e o impacto que o controle glicêmico exerce sobre as duas doenças e os seus respectivos tratamentos é de extrema importância quando estudamos a sua interrelação. Tsai e colaboradores (2002), num estudo comparativo da condição periodontal entre pacientes diabéticos controlados e não controlados, constataram que esta está associada com o grau de controle glicêmico. Concluíram, assim, que os pacientes com pior condição periodontal estavam associados a um controle glicêmico inexistente ou inadequado (Tsai et al., 2002).

A influência do tratamento periodontal em pacientes diabéticos foi demonstrada numa meta-análise, na qual diabéticos com periodontite receberam tratamento periodontal não cirúrgico durante 3 meses. O resultado foi favorável, uma vez que, foi observada a redução média de 0,4% dos níveis de hemoglobina glicada, quando comparado ao controlo sem intervenção. A redução da hemoglobina glicada é, clinicamente, relevante uma vez que resulta na diminuição de complicações da DMII (Teeuw, Gerdes, & Loos, 2010).

1.6.2. Periodontite e Obesidade

A obesidade é definida por um acúmulo excessivo de gordura corporal que pode afetar a saúde em geral. A obesidade é reconhecida como um dos fatores de risco para várias doenças crônicas, incluindo a diabetes, DCV, cancro e possivelmente a periodontite. Desta forma contribui para a redução da expectativa de vida. A forma mais comum de avaliar a obesidade é através do índice de massa corporal (IMC), no qual o peso (em quilograma) é dividido pelo quadrado da altura (em metro). O indivíduo adulto que apresenta um IMC igual ou superior a 30 Kg/m² é considerado obeso; enquanto que aquele, que tem um IMC superior ou igual a 25 Kg/m² é

classificado como tendo sobrepeso. (Pedro Bullon et al., 2014; Nascimento et al., 2015b; Suvan, D’Aiuto, Moles, Petrie, & Donos, 2011).

A Organização Mundial de Saúde aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. A projeção é que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso e mais de 700 milhões obesos. Atualmente, a obesidade deixou de ser considerado um problema apenas dos países desenvolvidos começando a afetar, de uma forma dramática, os países sub-desenvolvidos, aqueles em desenvolvimento e, em particular, as áreas urbanas (Mealey & Ocampo, 2007; WHO, 2000).

O risco aumentado da obesidade para as doenças crónico-degenerativas pode ser explicado pelo facto desta doença ter como base uma condição de inflamação crónica subclínica. A origem deste conceito baseia-se no facto de que, estes pacientes apresentem níveis séricos elevados de citocinas e proteínas de fase aguda associadas à inflamação. Este estado inflamatório desempenha um papel causal no desenvolvimento da DMII (Dandona, Aljada, & Bandyopadhyay, 2004; Wu et al., 2015).

No intuito de explicar a associação positiva entre o acúmulo de gordura e a periodontite, têm sido propostos alguns mecanismos. O tecido adiposo, além da sua função clássica de reserva energética, desempenha um papel adicional, semelhante a um órgão endócrino, através do qual são produzidas substâncias mediadoras e reguladoras da resposta imune e da inflamação. Estudos recentes mostram que, em condições patológicas, o tecido adiposo branco ou visceral é responsável pela produção e libertação exacerbada de uma variedade de mediadores específicos pro-inflamatórios e anti-inflamatórios - as adipocitoquinas (leptina, vasfatina, resistina e a adiponectina), citocinas inespecíficas como a IL-6, a IL-1 e o TNF- α (Pedro Bullon et al., 2014; Khosravi et al., 2013; Mishra, 2016).

À medida que o volume de tecido adiposo aumenta devido ao ganho de peso, alguns adipócitos iniciam o processo de apoptose (morte celular) devido à hipóxia gerada pela vasoconstrição. O aumento do infiltrado de macrófagos atraídos pela morte celular dos adipócitos leva à produção exacerbada de marcadores pró-inflamatórios (Fig. 10) (Falagas & Kompoti, 2006).

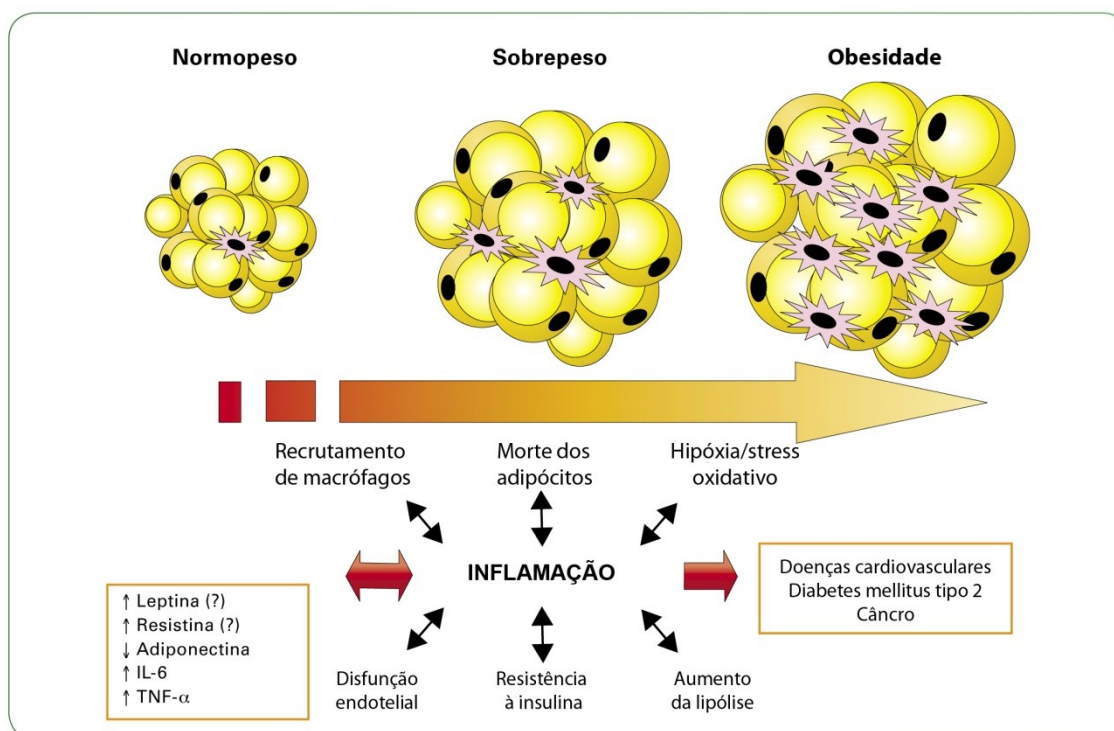


Figura 10- A possível relação entre a expansão do tecido adiposo e o aumento do estado pró-inflamatório (Adaptado de Gómez-Ambrosi, Rodríguez, Catalán, & Frühbeck, 2008)

Khader et al. (2009) encontraram uma correlação importante entre elevada percentagem de gordura corporal, o IMC, o perímetro abdominal e a periodontite. Neste estudo 51,9% dos obesos, 29,6% dos indivíduos com sobrepeso e 14% dos indivíduos com peso normal apresentaram periodontite (Y. S. Khader, Bawadi, Haroun, Alomari, & Tayyem, 2009). Apesar do IMC ser um dos critérios mais usados para a avaliação da gordura corporal, a medição do acúmulo de gordura abdominal ou visceral (perímetro abdominal) mostrou uma associação mais forte com incidência da periodontite quando comparado com o IMC (Keller, Rohde, Raymond, & Heitmann, 2015). Uma medida acima de 88 e 102 cm para mulheres e homens europeus, respectivamente, é determinada pela Sociedade Europeia de Cardiologia como um risco para eventos cardiovasculares (K.G.M.M. Alberti et al., 2009).

Pischon e seus colaboradores sugerem que os lipopolissacarídeos (LPS) produzidos pelas bactérias periodontais gram negativas induzem, quer a dislipidemia hepática, quer a IR, agravando o estado inflamatório (Pischon et al., 2007).

Os indivíduos que tem sobrepeso ou são obesos apresentam maior vulnerabilidade para as doenças infecciosas quando comparados àqueles com peso

normal. É de se esperar que estes tenham um prognóstico menos favorável perante o desafio infeccioso como, por exemplo, a periodontite, corroborando com o que os estudos epidemiológicos têm encontrado entre a obesidade e a periodontite. Uma meta-análise recente, que incluiu cinco estudos longitudinais com um total de 42.198 indivíduos avaliados, demonstrou que os indivíduos que desenvolveram sobrepeso e obesidade apresentaram um risco relativo elevado para o aparecimento de novos casos de periodontite (RR: 1,13; 95%IC: 1,06- 1,20 e RR 1,33; 95% IC: 1,21- 1,47, respetivamente), quando comparado com aqueles de peso normal. Apesar da associação positiva encontrada entre o ganho de peso e novos casos de periodontite, os autores advertem que estes resultados originam-se a partir de uma evidencia limitada a apenas cinco estudos (Nascimento et al., 2015b).

Keller e seus colaboradores, numa revisão sistemática analisaram treze estudos, sendo oito longitudinais e cinco de intervenção. Dois estudos longitudinais encontraram uma associação direta entre o grau de sobrepeso no *baseline* e o subsequente risco de desenvolvimento da periodontite, e adicionalmente mais três estudos também longitudinais verificaram a associação direta entre a obesidade e o surgimento da periodontite em adultos. Dos cinco estudos de intervenção, nos quais o tratamento periodontal foi não-cirúrgico, dois concluíram que a resposta periodontal foi menos favorável nos pacientes obesos. Os restantes três estudos não apresentaram diferença ao tratamento entre os pacientes obesos e os de peso normal. Perante estes resultados, os autores concluíram que os estudos longitudinais, em particular aqueles com um acompanhamento igual ou superior a 20 anos, sugerem que o sobrepeso, a obesidade, o ganho de peso e o aumento do perímetro do abdómen podem ser fatores de risco, quer para o desenvolvimento, quer para o agravamento da periodontite. Todavia, as evidencias dos estudos de intervenção são limitadas, devido à quantidade diminuta dos mesmos (Keller, Rohde, Raymond, & Heitmann, 2015).

Portanto, o mecanismo através do qual a obesidade pode afetar o periodonto ainda está, pouco esclarecido bem como a associação bidirecional entre as duas condições. Serão necessários mais achados de estudos longitudinais comprovativos desta associação, para que a obesidade possa ser considerada um fator de risco.

1.6.3. Periodontite e Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial é uma condição médica crônica que se caracteriza pelos níveis elevados da pressão sanguínea e é definida, atualmente, pelos valores de corte > 140 mmHg para a pressão arterial sistólica e/ou >90 mmHg para a diastólica. A HTA encontra-se, de uma forma geral, associada a fatores de risco para a DCV tais como a obesidade, a dislipidemia e a DMII, entre outros. A fisiopatologia da HTA depende da falta de capacidade renal, primária ou secundária, em excretar sódio de forma a manter a normotensão (Alberti et al., 2009; Staessen, Wang, Bianchi, & Birkenhäger, 2003).

A prevalência da HTA na população em geral encontra-se em torno de 30-45% sendo uma condição comum, quer em países desenvolvidos (333 milhões), quer em desenvolvimento (639 milhões). Além disso, apresenta um aumento acentuado com a idade, na qual 60 a 70% dos indivíduos de idade superior a 70 anos são afetados pela HTA comparativamente aos 25 a 35% da população adulta (Perk et al., 2012; Staessen et al., 2003). Em Portugal, estima-se que a prevalência de HTA, na população adulta, seja de 43%, sendo considerado um importante problema de saúde pública, uma vez que está relacionada com o acidente vascular cerebral, responsável pela principal causa de morte no nosso país (Polónia, Ramalinho, Martins, & Saavedra, 2006).

As células endoteliais formam a camada mais interna dos vasos sanguíneos desempenhando uma função crucial no controle da pressão arterial. Em condições normais, estas células são responsáveis por manter o estado antiinflamatório, antitrombótico e vasodilatador. Atribui-se à inflamação, a principal causa para que ocorra um dano vascular, sendo as células endoteliais o alvo primário do sistema imunológico, contribuindo assim para a sua disfunção (Leong, Ng, Badiah, & Das, 2014).

Ao estudar-se a relação da periodontite com HTA, têm surgido várias hipóteses tentando explicar os possíveis mecanismos desta associação, tais como a disfunção endotelial, o stress oxidativo, infecção oral e a inflamação. Acredita-se que estas hipóteses se devam ao fato da lesão periodontal possibilitar a disseminação de bactérias e mediadores inflamatórios, na corrente sanguínea, agravando, desta forma, a pressão arterial (Leong et al., 2014; Paizan & Vilela-Martin, 2014).

A presença de um estado inflamatório pode estar implicado no desenvolvimento da HTA, através da ação de mediadores inflamatórios. A proteína C-reativa (PCR) tem sido o mediador inflamatório mais associado ao risco aumentado de DCV. A sua síntese

primária ocorre nos hepatócitos sob o estímulo da IL-6 e da IL-1 β . Embora seja um reagente de fase aguda, atualmente é observado, também em condições crônicas, como a periodontite (Boos & Lip, 2005; Moutsopoulos & Madianos, 2006).

Num estudo de intervenção, Vidal et al. (2009) verificaram que o tratamento periodontal não-cirúrgico teve um efeito positivo na redução de níveis séricos da PCR, IL-6 e fibrinogênio de pacientes hipertensos com periodontite. Os resultados sugerem, não só, a diminuição evidente desses marcadores inflamatórios, como também, a possível melhora no controle da HTA (Vidal, Figueredo, Cordovil, & Fischer, 2009).

No estudo de Kushiyama e colaboradores (2009), realizado numa população adulta japonesa, verificou-se que a HTA foi o componente da SM que apresentou mais probabilidade de risco (OR=1.59), quando associado ao índice CPI mais elevado (Kushiyama, Shimazaki, & Yamashita, 2009).

Uma meta-análise recente incluiu apenas estudos nos quais a amostra tinha apenas clinicamente só periodontite moderada ou severa revelando que a HTA esteve associada a estas condições (OR=1.50; (95%IC: 1.27-1.78). Ao ter sido feita uma análise dos estudos, cujo diagnóstico de periodontite severa foi considerado seguro, as probabilidades de risco aumentaram para 1.64. Os autores concluíram que, apesar da escassez de estudos longitudinais, existe a associação da periodontite severa com a HTA, sugerindo a avaliação e tratamento periodontal em pacientes hipertensos para seu benefício (Martin-Cabezas et al., 2016).

1.6.4. Periodontite e Dislipidemia

A dislipidemia é um distúrbio do metabolismo dos lipídios que resulta em alterações plasmáticas dos mesmos. A elevação dos níveis séricos de triglicerídeos, colesterol total, da lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL) associada à diminuição do colesterol HDL, caracteriza a dislipidemia e contribuindo assim, para o desenvolvimento da arteriosclerose e para o risco aumentado de DCV (Lamster & Pagan, 2017).

Com o intuito de avaliar a potencial relação entre a doença periodontal e os parâmetros lipídicos, Nepumuceno e colaboradores (2017) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise. Os resultados encontrados mostraram que os níveis de LDL foram, significativamente, elevados e os níveis de HDL, significativamente, baixos nos pacientes com periodontite. Assim, parece ser evidente que a periodontite possa estar

associada ao desequilíbrio dos parâmetros lipídicos e, conseqüentemente, com a dislipidemia. E, apesar das limitações concluíram que a DP esteve significativamente, associada à redução do HDL e ao aumento do LDL, sugere-se que a doença periodontal possa estar relacionada ao controle metabólico dos lípidos. É possível que a inflamação periodontal tenha um efeito negativo no controle lipídico elevando o risco para as DCV, e a desregulação lipídica aumente a susceptibilidade para a periodontite, devido ao aumento da inflamação sistêmica. O estudo sugere, também, uma relação bi-direcional entre a dislipidemia e a DP (Nepomuceno et al., 2017).

Num estudo de intervenção, Fu e seus colaboradores (2015) avaliaram a influência do tratamento periodontal em pacientes com periodontite crônica e dislipidemia, nos níveis séricos de lípidos e citocinas pró-inflamatórias. A amostra composta por 109 pacientes foi dividida, aleatoriamente, em dois grupos. O grupo 1 foi submetido a um ciclo padronizado de raspagem e polimento mecanizado e o grupo 2 sofreu raspagem e alisamento subgingival manual e mecanizado além do uso de clorexidina gel a 1% para limpeza da língua, para irrigação das bolsas periodontais e clorexidina a 0,2% para a realização de bochechos 2x/dia durante 14 dias, após a terapia periodontal em todos os quadrantes. Os resultados demonstraram, após dois e seis meses da terapia periodontal, que os níveis plasmáticos de HDL estavam, significativamente, elevados ($p < 0,05$) no grupo 2 quando comparado com o grupo 1. Em relação aos níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias, o tratamento demonstrou uma eficácia na redução significativa dos níveis de TNF- α ($p < 0,05$) no grupo 2 quando comparado com o grupo 1, assim como os níveis de IL-1 β ($p < 0,001$) e IL-6 ($p < 0,001$). Os autores concluíram que o tratamento periodontal intensivo resultou, quer na melhoria dos níveis séricos dos lípidos, quer na diminuição dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias nos pacientes com periodontite e hiperlipidemia (Fu, Li, Xu, Gong, & Yang, 2016).

2. Síndrome Metabólica

2.1 Definição

A Síndrome Metabólica está identificada, desde há algumas décadas, embora com nomes e definições diversas, tais como: síndrome metabólica, síndrome X, ou síndrome insulino-resistente, estes foram termos propostos por investigadores de forma a unificar esta patologia (Kahn et al., 2005).

Apesar da falta de consenso, a comunidade médica considera aceitável o termo síndrome metabólica, uma vez que representa uma condição fisiopatológica na qual os seus múltiplos fatores de risco, podem levar o indivíduo a desenvolver uma DCV ou DMII (Alberti et al., 2009).

A doença cardiovascular foi identificada como a maior causa de morbilidade e mortalidade nos países desenvolvidos. Até ao final do século passado, foram identificados os fatores de risco para a DCV e constatou-se que, mais do que um deles estava frequentemente presente no mesmo indivíduo. É de se salientar, que a DMII e a DCV, são duas patologias que possuem fatores de risco comuns, como a obesidade, HTA, hiperlipidémia e a IR (Kahn et al., 2005).

Os doentes que sofrem de SM têm a probabilidade duplicada em desenvolver DCV, nos próximos cinco a dez anos, ao comparar com indivíduos que não a apresentam. Em relação à DMII, a probabilidade de desenvolver a doença sendo portador da SM é cinco vezes maior, se comparativamente aos indivíduos sem a síndrome. (Alberti et al., 2009; Kahn et al., 2005).

O termo “Síndrome Metabólica” foi definido e institucionalizado em 1998 pela Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 1999). Em 2003, a SM ganha um código na Classificação Internacional de Doenças (Kahn et al., 2005). Apesar de haver uma concordância a respeito dos componentes que caracterizam a SM e o seu conceito estar bem estabelecido, foram propostos diferentes critérios de diagnóstico pelas diversas organizações internacionais de saúde como a OMS, a *International Diabetes Federation* (IDF), o *National Cholesterol Education Program* e o *Third Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP III), a AHA/NHLBI (*American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*).

2.2 Critérios de diagnóstico

A OMS baseou-se no pressuposto principal de que um distúrbio do metabolismo da glicose ou a IR fossem as principais causas para a SM. A OMS estabeleceu a IR como o principal parâmetro de diagnóstico da SM. Em 1999, os fatores de risco sofreram duas alterações: ajustes de corte da pressão arterial e a introdução da microalbuminúria. Todos os restantes fatores de risco permaneceram inalterados. Então, para o diagnóstico da SM a OMS preconiza, além da IR, a coexistência de mais dois parâmetros entre os cinco possíveis: obesidade abdominal, pressão arterial aumentada, hipertrigliceridemia, baixo colesterol HDL e microalbuminúria (Tabela 3) (World Health Organization, 1999).

	OMS (1999)
Critérios Exigidos para diagnóstico da Resistência à Insulina	Disglicemia, DM2 ou IR + 2 Factores seguintes
Pressão Arterial	≥140/90 mmHg
Triglicérides	≥150mg/dL
HDL	<35mg /dL (M) ou <39mg/dL (F)
Perímetro Abdominal	Rácio cintura/anca: 90 cm (M) e > 85 cm (F) ou IMC > 30 Kg/m ²
Glucose	IGT, IFG ou DM
Outro	Microalbuminúria

Tabela 3 - Critérios da Síndrome Metabólica da OMS (OMS, 1999)

Dois anos depois, em 2001, o NCEP/ ATP III propôs, a não obrigatoriedade da presença específica de qualquer componente, mas sim três, dos cinco possíveis. Difere dos critérios anteriores, pelo fato de não considerar a IR como o fator de risco principal.

Além disso, não dá muito ênfase aos valores da glucose, tratando-os de igual forma em relação aos outros parâmetros. O limiar da glucose, em jejum, foi estabelecido em 110 mg/dL e, pela primeira vez, a obesidade abdominal apresenta valores de corte definidos para populações específicas (Tabela 4) (Expert panel on detection and treatment of high blood cholesterol in adults, 2001).

	NCEP ATPIII (2001)	IDF (2005)
Critérios Exigidos para diagnóstico da Resistência à Insulina	3 Factores seguintes	Aumento perímetro da cintura + 2 Factores seguintes
Pressão Arterial	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg ou a realizar tratamento
Triglicerídeos	>150mg/dL	>150mg/dL ou a realizar tratamento
HDL	<40mg /dL (M) ou <50mg/dL (F)	>150mg/dL ou a realizar tratamento
Perímetro Abdominal	Perímetro da cintura: ≥102cm (M) ou ≥82cm (F)	Perímetro da cintura: valores recomendados para populações específicas
Glucose	IFG ≥110mg/Dl (inclui diabetes)	IFG ≥100mg/dL (inclui diabetes)

Tabela 4– Critérios da Síndrome Metabólica da NCEP/ATPIII e IDF (NCEP/ATPIII, 2001; IDF, 2005)

Em 2005, a IDF apresenta, pela primeira vez, a sua versão que difere da versão do NCEP ATP III ao dar uma importância fundamental ao perímetro da cintura (obesidade abdominal), cujos valores limite ou de corte se encontram entre ≥85 a 94 cm (homens) e ≥80 a 90 cm (mulheres), para o diagnóstico da SM, juntamente com mais dois componentes. É de salientar que esta definição, ressalta a necessidade de ajustar o perímetro da cintura aos valores de corte de etnias e de nacionalidades diferentes. Os valores da HTA são um pouco menores que os anteriores da OMS, sendo o valor de corte maior ou igual a 130 mm Hg para a sistólica e 85 mm Hg para a diastólica. Em relação à glicemia foi definido o limiar em 110mg/dl. Quanto aos valores de

triglicéridos e HDL, observa-se uma constante em todas as definições (tabela 4) (Alberti, Zimmet, & Shaw, 2005).

Atualmente, a definição global da SM mais aceite, é aquela que foi publicada em 2009, por iniciativa da IDF e da AHA/NHLBI, na busca, de um consenso, a que se juntaram a World Heart Federation e a Associação Internacional para o Estudo da Obesidade (tabela 5) (Alberti et al., 2009). Após uma análise da evolução dessas definições, pode-se constatar que apenas dois fatores foram alterados. Comparativamente com a definição da IDF de 2005, o valor de corte da glicose, em jejum, está mais restrito, em 100mg/dL e, apesar do aumento do perímetro da cintura não ser um critério obrigatório, a determinação de valores limite específicos para diferentes populações, demonstra uma preocupação com este componente.

	IDF (AHA/NHLBI) (2009)
Critérios Exigidos para diagnóstico da Resistência à Insulina	3 ou mais Factores dos seguintes
Pressão Arterial	≥130/85 mmHg ou a realizar tratamento
Triglicéridos	>150mg/dL ou a realizar tratamento
HDL	>150mg/dL ou a realizar tratamento
Perímetro Abdominal	Perímetro da cintura: valores recomendados para populações específicas
Glucose	IFG ≥100mg/dL ou a realizar tratamento para hiperglicemia

Tabela 5 - Critérios da Síndrome Metabólica da IDF (IDF, 2009)

A Sociedade Europeia de Cardiologia, preconiza como valores de corte para o perímetro da cintura - 102 cm para homens e 88 cm para mulheres (Tabela 6). É necessário ter em consideração que, se o indivíduo estiver em tratamento medicamentoso para a DMII, HTA e/ou dislipidemia ou for diagnosticado com uma destas doenças será considerado positivo para esse componente.

População	Organização Referência	Homens	Mulheres
Europeus	Sociedade Europeia de Cardiologia	≥102 cm	≥ 88cm
EUA	AHA/NHLBI	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Canadá	Health Canada	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Europeus	Sociedade Europeia de Cardiologia	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Asiáticos	IDF	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japoneses *	Sociedade Japonesa de Obesidade	≥ 85 cm	≥ 90 cm
China	Cooperativa da Força Tarefa	≥ 85 cm	≥ 80 cm
Leste Europeu e população Mediterrânea	IDF	≥ 94 cm	≥ 80 cm
África Sub-Saariana	IDF	≥ 94 cm	≥ 80 cm
América do Sul e Central	IDF	≥ 90 cm	≥ 80 cm

*desde 2006 existe a proposta para usar na população japonesa o mesmo ponto de corte dos demais asiáticos

Tabela 6- Pontos de corte para circunferência abdominal entre diferentes etnias (Alberti et al., 2009)

3. Relação entre a Doença Periodontal e a Síndrome Metabólica

3.1. Plausibilidade biológica

As novas descobertas na área da medicina molecular, contribuíram para que a etiologia e patogênese de muitas alterações sistêmicas fossem reconsideradas. É

consensual que a inflamação seja o principal componente comum, no desenvolvimento de doenças sistêmicas como a DMII, a obesidade, a arteriosclerose, entre outras. A natureza localizada da DP e a presença exacerbada de mediadores inflamatórios sistêmicos sugerem a sua contribuição negativa para as doenças sistêmicas. Desta forma as inflamações crônicas locais podem contribuir para um fenótipo hiperinflamatório sistêmico, sendo a periodontite um exemplo (Moutsopoulos & Madianos, 2006).

A IR e a obesidade abdominal parecem ter um papel fundamental na etiologia da SM. De todos os fatores de risco para a SM, a DMII é a que apresenta mais evidências científicas na relação com a periodontite embora a obesidade também lhe tenha sido associada. Partindo deste pressuposto, e, para além dos outros componentes para a SM, diversos estudos têm sido publicados com o intuito de esclarecer a ligação possível entre estas condições e os parâmetros periodontais.

Na busca pelo entendimento da plausibilidade biológica que interliga a DP e SM, é importante ressaltar o papel da inflamação subclínica, do stress oxidativo/disfunção mitocondrial e das citocinas.

3.1.1. Inflamação subclínica

A inflamação crônica subclínica está na origem das várias alterações metabólicas degenerativas da SM, como a deficiente regulação da glucose, dislipidemia, obesidade abdominal e HTA. Pode estar associada, não só a desequilíbrios pelo estilo de vida moderna como alimentação hipercalórica como também ao sedentarismo, stress e inflamações crônicas.

A inflamação subclínica difere da inflamação clássica pela ausência dos sinais patognomónicos como edema, rubor, dor e febre. No entanto, ambas apresentam alterações nos mediadores inflamatórios. A presença deste tipo de inflamação é constatada através dos níveis séricos de vários mediadores inflamatórios tais como: as citocinas pró-inflamatórias (PCR, TNF- α , IL-6), adipocitoquinas (leptina, resistina, vasfatina) e os reagentes de fase aguda (proteína C-reativa, fibrinogênio). O aumento do mediador inflamatório TNF- α é uma das características da inflamação subclínica. Este mediador induz a IR, interferindo com os efeitos anti-inflamatórios desta, promovendo mais inflamação ao aumentar a concentração de ácidos gordos livres, essencialmente,

pela lipólise, para além de levar ao aumento do stress oxidativo (P Bullon et al., 2009; Dandona, Aljada, & Bandyopadhyay, 2004; Moutsopoulos & Madianos, 2006).

3.1.2 Stress oxidativo/disfunção mitocondrial

A inflamação é, reconhecidamente, um dos principais mecanismos de defesa do nosso organismo, essencial na manutenção da integridade dos seres vivos. Para que este processo ocorra, é imprescindível a presença de energia. As mitocôndrias são organelas presentes na maioria das células eucarióticas sendo responsáveis pela produção de energia através de reações oxidativas. No entanto, para além deste seu papel clássico, têm sido implicadas na regulação de funções celulares, tais como: sinalização e diferenciação celular, controle do ciclo celular e apoptose. Desta forma, é compreensível que qualquer alteração na estrutura ou função da mitocôndria influencie de uma forma negativa, o processo inflamatório.

Durante o processo de produção de energia, principalmente através do metabolismo da glucose e dos lípidos, as moléculas de oxigénio sofrem redução o que leva à formação de radicais livres e/ou espécies reativas do oxigénio (ROS). Como uma forma de defesa contra a produção contínua de ROS e suas sequelas, as células desenvolveram enzimas denominadas de anti-oxidantes. O papel dos anti-oxidantes é o de neutralizar a maioria das ROS e dos radicais livres. O stress oxidativo resulta do desequilíbrio entre a produção de oxidantes (ROS e radicais livres) e anti-oxidantes (Fig.11) (Pedro Bullon, Newman, & Battino, 2014; Lim, Cho, Park, & Lee, 2010).

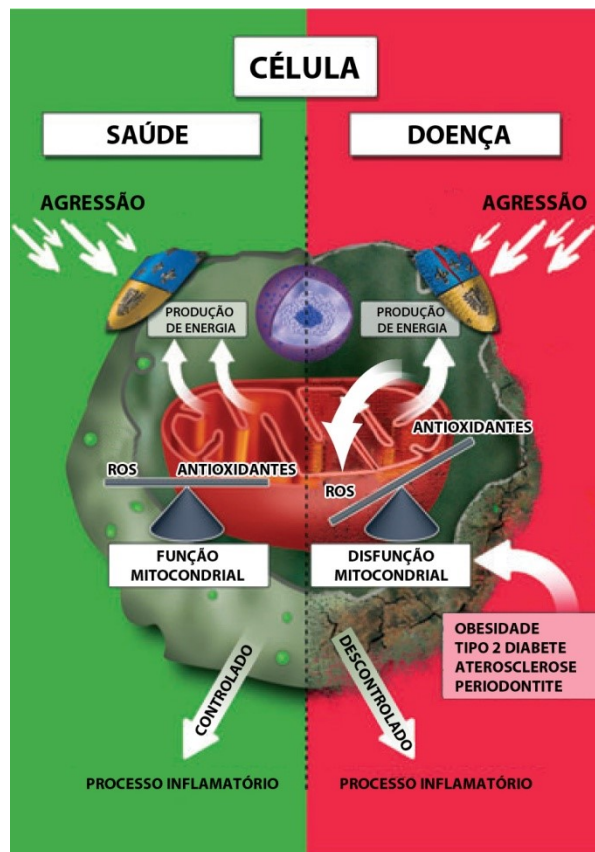


Figura 11 – O papel da disfunção mitocondrial e do stress oxidativo na inflamação crónica (Adaptado de Bullon *et al.*, 2014)

O desequilíbrio entre a produção de ROS e a defesa dos antioxidantes, possivelmente causado por fatores genéticos, de desenvolvimento e/ou ambientais, parecem ter um papel na alteração da estrutura ou na função mitocondrial, deixando o organismo suscetível a algumas doenças sistémicas como a DMII, a obesidade e a DCV, para além de estimular a inflamação crónica subclínica (Lim *et al.*, 2010).

A disfunção mitocondrial na obesidade pode estar relacionada com a incapacidade do organismo em manter a homeostasia por exposição constante a nutrientes hipercalóricos. O permanente stress oxidativo leva a uma resposta inflamatória crónica e à disfunção destas organelas celulares (Hotamisligil, 2006).

Na diabetes as elevadas concentrações de glucose e ácidos gordos tendem a aumentar o stress oxidativo que potencializa o desequilíbrio redox mitocondrial. A elevada concentração de ROS parece causar a destruição das membranas plasmáticas, perda da homeostasia celular e conseqüente morte da célula. Além disso, contribui para a IR em vários tecidos (músculo esquelético, fígado, adipócitos, tecido cardiovascular).

Os ácidos gordos também presentes em grande quantidade na DMII, sofrem peroxidação pelos ROS na membrana e neste processo formam-se radicais que causam a perda da sua função (Lim et al., 2010; Patil, Patil, Gokhale, Acharya, & Kangokar, 2016; Wu, Xiao, & Graves, 2015).

Estudos recentes sugerem que a periodontite crónica pode estar associada ao stress oxidativo sistémico e à capacidade reduzida dos antioxidantes. Patil e colaboradores, em 2016, realizaram um estudo transversal cujo objetivo foi investigar a influência do stress oxidativo na deteriorização dos tecidos periodontais em pacientes com e sem DMII. Foram avaliados valores séricos de ROS e de antioxidantes. Entre os resultados encontrados, os autores puderam concluir que a deterioração tecidual na periodontite é devida à produção excessiva de ROS associada a uma defesa diminuída dos antioxidantes. A forte correlação positiva entre a profundidade de bolsa à sondagem periodontal nos diabéticos e os elevados níveis de ROS identificados, sugerem que estes sejam responsáveis pela severa deterioração tecidual nestes doentes (Patil et al., 2016).

3.1.3 Citoquinas

Os mecanismos pelos quais a obesidade e a DMII, estão interligadas deve-se, provavelmente, à inflamação crónica subclínica exacerbada, presente nestas condições (fig. 12). A expansão do tecido adiposo tem um papel na inflamação subclínica, uma vez que é responsável pela produção de um grupo de citoquinas - as adipocitoquinas, como a adiponectina, a leptina, a resistina e a vasfatina. Estas citoquinas são geralmente secretadas pelos adipócitos, principalmente aqueles do tecido adiposo visceral/abdominal e estão implicadas na inflamação crónica e na modificação da resposta imunológica afetando também os tecidos periodontais (Mishra, 2016; Zimmermann, Bastos, Dias Gonçalves, Chambrone, & Duarte, 2013).

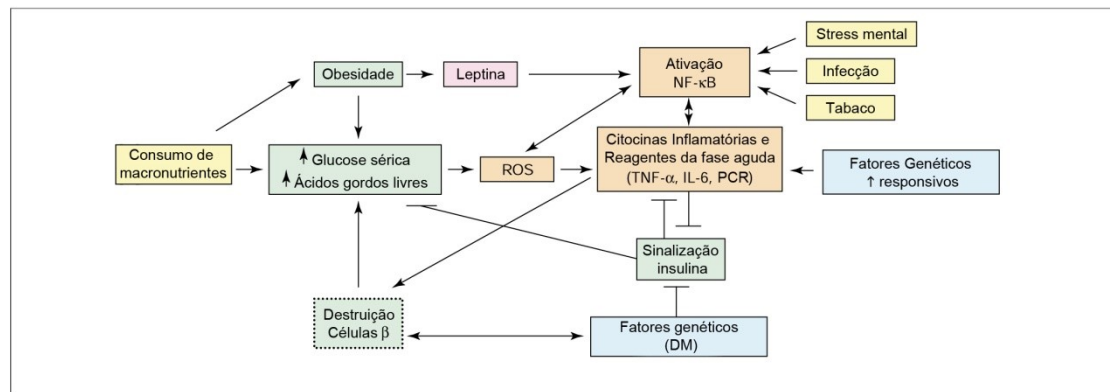


Figura 12 - Mecanismo da relação entre obesidade e a DMII na inflamação crônica (Adaptado de Dandona et al., 2004)

A adiponectina é produzida, exclusivamente, nos adipócitos sendo considerada uma citocina protetora devido ao seu papel anti-inflamatório. Por esse facto os seus níveis séricos são baixos, quando analisados em condições inflamatórias como na obesidade, na DMII, na IR e na DCV (Zimmermann, Bastos, Dias Gonçalves, Chambrone, & Duarte, 2013).

A leptina encontra-se associada à deteriorização da condição periodontal em obesos, sendo comum níveis séricos elevados. Porém quando são avaliados os seus níveis, no fluido crevicular gengival, estes encontram-se reduzidos (Zimmermann et al., 2013). Existem dois mecanismos possíveis para explicar este evento. A vasodilatação presente na inflamação gengival possibilita a remoção de leptina dos tecidos gengivais para a circulação sistémica e a segunda hipótese, baseada na suposição de que os níveis de leptina séricos estimulem o mecanismo de defesa perante a inflamação periodontal (P Bullon et al., 2009). Borges e colaboradores avaliaram a condição periodontal de uma amostra de nipo-brasileiros com os níveis de leptina, e concluíram que estes níveis diminuem, à medida que aumenta a severidade da doença periodontal, quando comparados com os indivíduos que apresentam um estado de saúde ou de gengivite (Borges, Gimeno, Tomita, & Ferreira, 2007).

Em humanos, a resistina, é produzida, essencialmente, por células do sistema imunológico como monócitos e macrófagos, pela medula óssea e, também, pelos adipócitos. Níveis séricos aumentados foram encontrados em doentes com periodontite independentemente da obesidade. Desta forma, a obesidade pode ser um fator de risco para o início ou progressão da doença periodontal, uma vez que apresenta um papel

adicional na ativação do processo pró-inflamatório, ao estimular a secreção de TNF- α e IL-6 (P Bullon et al., 2009; Zimmermann et al., 2013).

A visfatina é outro mediador químico cuja denominação provém da expressão inglesa (VISceral FAT). Esta adipocitoquina tem sido relacionada com o aumento da progressão da DP e associada à DMII, causando IR. Num estudo longitudinal, realizado por Mishra e colaboradores (2016), foi investigada a relação da periodontite com a DMII através da avaliação dos níveis de visfatina no fluido crevicular gengival. A amostra foi separada em três grupos: pacientes com saúde sistémica e periodontal; pacientes com saúde sistémica e portadores de periodontite crónica e pacientes com DMII controlada e com periodontite crónica, tendo os dois últimos grupos sofrido tratamento periodontal não-cirúrgico. Foi constatado que a visfatina pode ter um papel na progressão da periodontite, uma vez que esteve correlacionada com parâmetros clínicos como índice de placa, índice gengival e profundidade de sondagem além da hemoglobina glicada (marcador da diabetes). É de salientar que, embora os doentes com DMII estivessem controlados, esta patologia mesmo sob controlo, está sujeita a uma condição inflamatória subclínica e alterações do metabolismo dos lípidos, devido ao comprometimento da atividade da insulina. Assim, a produção de visfatina permanece ativa. Segundo os pesquisadores, um dos possíveis mecanismos através do qual os pacientes com DMII têm um risco aumentado no desenvolvimento e/ou progressão da DP se deva aos elevados níveis de visfatina libertados e ao conseqüente aumento de secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL1 β) (Mishra, 2016).

3.2 Epidemiologia

Ao longo dos últimos dez anos, inúmeras pesquisas foram feitas com o intuito de verificar a possível associação entre a síndrome metabólica e a doença periodontal. O desenho experimental na sua grande maioria é de carácter transversal (tabela 9), com três estudos de caso-controle (tabela 7) (Han, Lim, Paek, & Kim, 2012; Y. Khader et al., 2008; Li, He, Sha, & Luan, 2009) e 4 longitudinais (tabela 8) (Kaye, Chen, Cabral, Vokonas, & Garcia, 2016; Kobayashi et al., 2012; Lee et al., 2014; Morita et al., 2010). (Tabela) A maior parte dos estudos encontra-se concentrada no continente asiático, principalmente no Japão e Coréia do Sul. Os restantes estão distribuídos por países da Europa, América do Norte e do Sul e Médio Oriente.

Em geral, os estudos observacionais apresentam resultados divergentes com um leque de variações, desde a ausência de associação (Benguigui et al., 2010; LaMonte et al., 2014), até uma razão de probabilidade de 15,6 (para indivíduos com perda de inserção \geq 3mm em mais de 67% de posições avaliadas) (Li et al., 2009).

Acredita-se que a explicação possível para a grande variedade de resultados, se deva principalmente, à grande heterogeneidade das variáveis envolvidas. Pode-se citar entre elas:

- as diferentes populações estudadas: nipo-brasileiros (Borges et al., 2007), mulheres (Shimazaki et al., 2007), indivíduos com SM (Chomkhakhai, Thanakun, Khovidhunkit, Khovidhunkit, & Thaweboon, 2009), doentes com comprometimento renal (Chen, Hsu, Peng, Chiang, & Hung, 2011) e somente indivíduos com 80 anos de idade (Minagawa, Iwasaki, Ogawa, Yoshihara, & Miyazaki, 2015). A ausência de estudos transversais usando os mesmos critérios para SM e DP, em diferentes populações, avaliando a possível associação entre as duas patologias, não nos possibilita afirmar que esta variável tenha impacto nos resultados. Apenas dois estudos avaliaram a mesma população- alvo, porém a idade da amostra e os critérios para a DP foram diferentes, o que não nos permite tirar conclusões sobre a influência desta variável (Andriankaja, Sreenivasa, Dunford, & DeNardin, 2010; D’Aiuto et al., 2008).

- a idade dos doentes parece ser um fator que influencia na co-morbilidade. Numa revisão de literatura, Watanabe & Cho (2014) constataram que a co-morbilidade para a associação da SM e DP evolui à medida que aumenta a idade; no estudo de Han et al., 2010, a variação de idade da amostra foi de 18-84 anos e a co-morbilidade foi maior na faixa etária acima dos 65 anos (Han, Lim, Sun, Paek, & Kim, 2010; Watanabe & Cho, 2014).

- o género é outro fator que pode influenciar no cálculo do Odds Ratio (OR), em doentes com SM que têm ou vão desenvolver doença periodontal. Três estudos sugerem que houve associação entre a DP e a SM e que esta ocorreu de uma forma mais significativa em mulheres (Andriankaja et al., 2010; Furuta et al., 2013; Tu, D’Aiuto, Lin, Chen, & Chien, 2013). Em contrapartida o estudo de Han e colaboradores (2010) mostrou que os homens tiveram um OR maior. Por outro lado, Kwon et al., em 2011, observaram não haver diferença entre os géneros (Han et al., 2010; Kwon, Ha, Paik, Jin, & Bae, 2011)

Outro fator que pode influenciar nos resultados, é o facto de alguns critérios de diagnóstico da SM incluírem doentes que tomam medicação para a DMII, HTA e

dislipidemia. O efeito destas medicações na inflamação sistêmica é pouco conhecido; no entanto, o uso contínuo de alguns fármacos, como as tiazolidinedionas (melhoram o quadro da IR), apresenta uma ação anti-inflamatória que pode levar a uma redução da gengivite e da periodontite severa (Watanabe & Cho, 2014).

Por fim, em relação ao critério de diagnóstico da DP, a falta de consenso é perceptível, quer na definição dos termos, quer nos diferentes protocolos e critérios usados. É comum uso da designação de DP para definir a periodontite, quando, na verdade, são entidades distintas, ou melhor, uma engloba a outra. Assim, a DP refere-se à gengivite ou à periodontite ou a ambas. Com o intuito de clarificar o objetivo dos estudos, é necessário especificar a associação da SM com a gengivite, ou com a periodontite ou, mesmo com ambas. Além disso, observam-se diferentes protocolos de exame periodontal: exame completo ou *full-mouth* com a avaliação de 4-6 posições por dente (Benguigui et al., 2010; Furuta et al., 2013; Kaye et al., 2016; Y. Khader et al., 2008; LaMonte et al., 2014), exame parcial (Chen et al., 2011; Shimazaki et al., 2007), CPI (Chomkhakhai et al., 2009; Kushiyama, Shimazaki, & Yamashita, 2009; Kwon et al., 2011) e a avaliação da condição periodontal, exclusivamente, através da análise radiografia ortopantomográfica a qual subestima a severidade da perda óssea alveolar, quando comparada com as medidas diretas da sondagem (Nesbitt et al., 2010).

Em relação aos diferentes critérios para definir a condição periodontal, a variedade de índices e medidas é ampla. Pode-se incluir: critério de Page & Heke (2007) (Benguigui et al., 2010; D'Aiuto et al., 2008; LaMonte et al., 2014; Page & Eke, 2007), média de profundidade de sondagem (Andriankaja et al., 2010; Shimazaki et al., 2007), média de perda de inserção (Li et al., 2009), o CPI (Borges et al., 2007; Chomkhakhai et al., 2009; Han et al., 2010; Kushiyama et al., 2009; Kwon et al., 2011; Morita et al., 2009), perda óssea entre a junção amelo-cementária e a crista óssea alveolar, com o auxílio de radiografias ortopantomográficas (Nesbitt et al., 2010) e a frequência de escovagem auto relatada (Kobayashi et al., 2012). É de ressaltar, entre os estudos, que os valores de corte para a perda de inserção e profundidade de sondagem, também, são variáveis.

(Borges, Gimeno, Tomita, & Ferreira, 2007; Chomkhakhai, Thanakun, Khovidhunkit, Khovidhunkit, & Thaweboon, 2009; Han, Lim, Sun, Paek, & Kim, 2010; Kushiya, Shimazaki, & Yamashita, 2009; Kwon, Ha, Paik, Jin, & Bae, 2011; Morita et al., 2009), perda óssea entre a junção cimento-esmalte e a crista óssea alveolar, com o auxílio de radiografias ortopantomográficas (Nesbitt et al., 2010) e a frequência de escovagem dentária auto relatada (Kobayashi et al., 2012). É de ressaltar, entre os estudos, que os valores de corte para a perda de inserção e profundidade de sondagem, também, são variáveis.

Autores, Ano	País	Amostra Caso-Controlo Faixa Etária,	Critério DP	Critério SM	Odds Ratio e Comentários
Khader et al. 2008	Jordânia	78-78 ≥25 anos	Exame Completo IP (Silness e Loe);IG (Loe e Silness); % sítios PS ≥3mm e % sítios c NIC ≥3mm e	NCEP ATP III	SM esteve associada c/ a severidade da DP, PD e NIC ($p < 0,0005$)
Li et al., 2009	China	152-56 37-78 anos	Exame completo	IDF exceto perímetro da cintura (≥90cm M; ≥80cm F)	Não houve associação entre SM e periodontite crônica. NIC ≥3mm: 0-33% dos sítios OR=6,9 [95% IC: 1,07-44,77] ($p = 0,043$); 33-67% dos sítios OR= 9,9 [95% IC: 1,50-65,2] ($p = 0,017$); >67% dos sítios OR= 15,6 [95%IC: 2,2-110,4] ($p = 0,006$)
Han et al., 2012	Coréia	167-166 20-44, 45-60 anos	CPI Score 3 (PS 3,5- 5,5mm) Score 4 (PS ≥5,5mm)	NCEP ATP III exceto perímetro da cintura (≥90cm M; ≥80cm F)	Periodontite esteve associada a SM - OR = 1,76 (95%IC: 1,06-2,93); esta associação esteve mais elevada na faixa etária de 45-60 anos OR=2,87 (95%IC: 1,29 – 6,39)

Tabela 7 - Estudos de Caso-Controlo da associação entre SM e DP

Autores, Ano	País	Amostra, Faixa Etária/média de idade, Tempo de Monitorização	Critério DP	Critério SM	Odds Ratio e Comentários
Morita et al. 2010	Japão	1023 37,3 anos 4 anos	Exame parcial CPI	Matsuawa (2005) exceto perímetro da cintura (≥ 85 cm M; ≥ 90 cm F)	OR= 2,2 (95%IC: 1,1-1,4)
Kobayashi et al. 2012	Japão	685 3 anos	Auto avaliação na frequência de escovação dentária	AHA/NHLBI 2009 exceto perímetro da cintura (≥ 90 cm M; ≥ 80 cm F)	OR de ter SM: se escovar 2/dia, 0,71 (95%IC: 0,48-1,05), se escovar ≥ 3 /dia, 0,47 (95%IC: 0,24-0,92)
Lee et al. 2014	Coréia	399 >60 anos 7 anos (SM) 1 ano (DP)	Exame Parcial CPI DP CPI score ≥ 3 Sem DP CPI score ≤ 2	NCEP/NHLBI/NIH 2002	DP esteve associada à longa duração da DM (≥ 6 anos) – OR=7,99 (95%IC: 3,30-19,29), HTA – OR=3,96 (95%IC: 2,09-7,49) e obesidade –OR=3,53 (95%IC: 2,11-7,96) Individuos c/ 2 ou + componentes de SM tiveram OR= 10,53 (95%IC: 4,98-22,28) para desenvolver DP
Kaye et al. 2016	EUA	760 Não especificada 2-33 anos	Exame Completo Avaliado: placa dentária, mobilidade, SS, NIC/PS (6 sitios/dente) e perda óssea radiográfica	NCEP ATP III e IDF 2009	Presença de SM (IDF) influencia no desenvolvimento ou na progressão da periodontite; não houve diferença significativa entre SM (IDF) e SM (NCEP ATP III)

Tabela 8 - Estudos Longitudinais da associação entre SM e DP

Autores , Ano	País	Amostra, Faixa Etária	Critério DP	Critério SM	Odds Ratio e Comentários
Transversais					
Shimazaki et al., 2007	Japão	584 Mulheres 40-79 anos	Exame parcial (2 sítios/dente em 2 quadrantes); PS <2mm/≥2mm; NIC <3mm/≥3mm	NCEP ATP III	OR = 4,4 (IC95%:2,4-9,7) – média PS ≥2mm OR = 3,3 (IC95%:1,2-8,8) – média NIC ≥3mm
Borges et al., 2007	Brasil	1315 Nipo- brasileiros 30 -92 anos	Exame parcial 10 dentes CPI 3 e 4	NCEP ATP III	Não houve associação positiva entre SM e DP
D’Aiuto et al., 2008	EUA	13 677 ≥17 anos	Exame parcial (2 sítios/dente em 2 quadrantes) Page e Eke, 2007	AHA/NHLBI 2005	Toda a amostra : OR = 1,45 (95%:0,91-2,33) para periodontite severa
Chomkhakhai et al., 2009	Tailândia	369 com SM 32-88 anos	Exame parcial 6 dentes CPI (não especificado)	IDF 2005	52% periodontite 45% gengivite
Kushiyaama et al., 2009	Japão	1070 40-70 anos	Exame completo CPI 4	NCEP ATP III	OR = 2,13 (IC95%:1,2-3,7) SM c/ 3 componentes e CPI cód.4
Morita et al., 2009	Japão	2478 24-60 anos	Exame parcial 10 dentes CPI 3 e 4 = BP≥4mm em pelo menos 1 sextante	NCEP ATP III para Japão	OR = 2,4 (IC95%:1,7-2,7) BP e 3/4 componentes SM
Benguigui et al., 2010	França	255 35-74 anos	Exame completo:4 sítios/ dente Page e Eke, 2007	NCEP ATP III	Não houve associação positiva entre SM e DP
Han et al., 2010	Coreia	1046 18-84 anos	Exame parcial (6 sítios/dente de 10 dentes) CPI 3 e 4	AHA/NHLBI 2009	SM: OR = 1,7 (IC95%:1,1-2,9) Associação maior em > 65 anos, homens e fumantes
Nesbitt et al., 2010	EUA	200 Média 56.8 ±12.7 anos	Medida radiográfica (JCE – crista óssea)DP ≥ 3mm	NCEP ATP III Modificado	OR=2,61 (IC95%:1,1- 6,1)indivíduos c/DP apresentarem SM DP associada a homens, média de idade de 61,8 anos, perímetro da cintura e pressão arterial sistólica elevados

Tabela 9 – Estudos Transversais entre a associação da SM e da DP

Autores , Ano	País	Amostra, Faixa Etária	Critério DP	Critério SM	Odds Ratio e Comentários
Andriankaja et al., 2010	EUA	7431 ≥ 20 anos	Exame parcial (2 sítios/dente) em 2 quadrantes aleatórios Periodontite ausente ou leve se média de OS < 2,5mm e periodontite moderada ou severa se média de OS ≥ 2,5mm	NCEP ATP III	OR= 4,7 (95%IC: 2,0-11,2) mulheres com SM (≥3 componentes) e ocorrência de DP OR = 4,3 (95%IC: 2,4-7,7) Mulheres com obesidade abdominal e ocorrência de DP
Chen et al., 2011	Taiwan	253 ≥18 anos c/ doença renal	Exame parcial (6 dentes) Índice de Ramfjord (IDP) ≥ 5 Índice de Loe&Silness (IG/IP)	NCEP ATP III para Ásia	OR = 2,74(IC95%:1,29-5,79) periodontite modera-severa
Kwon et al., 2011	Coreia	6520 >19 anos	Exame parcial (10 dentes) CPI ≥ 3	NCEP ATP III para Coréia	OR = 1,55(IC95%:1,32-1,83) periodontite CPI ≥ 3
Furuta et al., 2013	Japão	2370 40-79 anos	Exame completo (dentição ≥ 10; 2 sítios/dente) Média de OS (≥2;2,5;3 e 3,5mm) e % SS	NCEP ATP III	Associação entre OS e sexo feminino ?????? Tabela 2
Tu et al., 2013	Taiwan	33 740 Não foi possível indentificar	Diagnóstico de periodontite se 1 dente apenas tinha a combinação de sinais como mobilidade, gengivite e bolsa periodontal	NCEP ATP III Modificado	OR = 1,52 (95%IC: 1,41-1,63) fraca associação de SM e mulheres com periodontite ??

Tabela 9 – (continuação)

Autores , Ano	País	Amostra, Faixa Etária	Critério DP	Critério SM	Odds Ratio e Comentários
LaMonte et al., 2014	EUA	653 Mulheres 50-79 anos	Exame completo (6 sítios/dente) Critério 1: Page e Eke, 2007 Critério 2: Leve- moderada , média de perda óssea radiográfica \geq 2mm e $<$ 3 ou sítio \geq 1 e perda \geq 4mm; Severa média de perda óssea radiográfica \geq 3mm ou \geq 2 sítios e perda \geq 5mm ou 1 dente perdido por periodontite	NCEP ATP III	Não houve associação positiva entre SM e Periodontite
Minagawa et al., 2015	Japão	234 80 anos	Exame completo (6 sítios/dente) AAP/CDC modificada - 3 grupos Periodontite ausente ou leve Periodontite moderada: \geq 6 sítios proximais de NIC \geq 4mm ou PS \geq 5mm (dentes diferentes) Periodontite severa: \geq 6 sítios proximais de NIC \geq 6mm ou \geq 3 sítios e/ PS \geq 5 mm (dentes diferentes)	Diretrizes da SM do Japão modificadas	Associação positiva da SM com periodontite OR= 2,10 (95% IC: 1,03- 4,28) Não houve associação dos variados componentes de SM com a NIC/OS

Tabela 9 – (continuação)

III. CONCLUSÕES

- 1) A síndrome metabólica é caracterizada atualmente, por um conjunto de alterações metabólicas específicas: a insulino-resistência, a obesidade de tipo abdominal, a dislipidemia e a hipertensão arterial.
- 2) À escala da saúde pública mundial o aumento de prevalência de SM nos adultos e, de uma forma mais preocupante, em crianças e jovens, é um problema crescente devido a um estilo de vida mais sedentário e a uma dieta baseada numa alimentação hipercalórica.
- 3) Nos últimos anos, têm sido realizadas diversas pesquisas relacionando a possível associação entre a SM e a DP, no intuito de esclarecer o mecanismo através do qual as DP possam ser um fator de risco para a SM e vice-versa. A hipótese da existência de uma relação positiva entre as duas patologias é possível e razoável, embora os resultados das investigações não sejam totalmente esclarecedores. São assim necessários mais estudos longitudinais de larga escala, e de estudos de intervenção.
- 4) A relação da SM com a DP parece estar implicada à inflamação crónica subclínica, o stress oxidativo e a elevada liberação de citocinas pelo tecido adiposo e pelos tecidos periodontais. Ambas as condições podem apresentar um estado pró- inflamatório de base e elevados níveis séricos de produtos derivados do dano oxidativo. Além disso, a produção aumentada de adipocitoquinas pode ter um papel adicional na modulação do equilíbrio oxidante/anti-oxidante, nesta relação.
- 5) É imperativa a necessidade de uma rotina de avaliação da condição periodontal e, se necessário, de intervenção, pelo médico-dentista, no manejo dos doentes com SM, independentemente da idade. Deve ser dado um enfoque especial às crianças e adolescentes, pois apresentam um elevado risco de incidência, para desenvolver a periodontite como doenças sistémicas metabólicas, quando atingem a idade adulta.

- 6) Médicos e médicos-dentistas devem cooperar entre si e informar os doentes sobre a possível relação das doenças periodontais e sistémicas, no sentido da prevenção da saúde geral e oral.
- 7) É imprescindível a implementação de medidas públicas, que promovam mudanças de comportamento quer através de uma alimentação equilibrada, quer na adoção de estilos de vida saudáveis com a prática de atividade física apropriada, para uma melhor qualidade de vida da população.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Albandar, J. M. (2002). Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 29(1), 177–206. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.290109.x>
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., ... Smith, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International . *Circulation*, 120(16), 1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., ... Smith, S. C. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International . *Circulation*, 120(16), 1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome - A new worldwide definition. *Lancet*, 366(9491), 1059–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
- Allen, G. (2015). Producing guidance for the management of patients with chronic periodontal disease in general dental practice. *BDJ*, 218(8), 461–466. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.295>
- Almeida, R. F., & Lima, C. (2006). Associação entre patologias sistêmicas. *Rev Port Clin Geral*, 22, 379–390.
- Andriankaja, O., Sreenivasa, S., Dunford, R., & DeNardin, E. (2010). Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Australian Dental Journal*, 55(3), 252–259. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01231.x>
- Armitage, G. C. (1999). Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Annals of Periodontology*, 4(1), 1–6. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.1>

- Benguigui, C., Bongard, V., Ruidavets, J.-B., Chamontin, B., Sixou, M., Ferrières, J., & Amar, J. (2010). Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(7), 601–608. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01571.x>
- Boos, C. J., & Lip, G. Y. H. (2005). Elevated high-sensitive C-reactive protein, large arterial stiffness and atherosclerosis: a relationship between inflammation and hypertension? *Journal of Human Hypertension*, 19(7), 511–513. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001858>
- Borges, P. K. de O., Gimeno, S. G. A., Tomita, N. E., & Ferreira, S. R. (2007). [Prevalence and characteristics associated with metabolic syndrome in Japanese-Brazilians with and without periodontal disease]. *Cadernos de Saude Publica*, 23(3), 657–68. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000300024>
- Bouchard, P., Carra, M. C., Boillot, A., Mora, F., & Rangé, H. (2017). Risk factors in periodontology: a conceptual framework. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(2), 125–131. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12650>
- Bullon, P., Morillo, J. M., Ramirez-Tortosa, M. C., Quiles, J. L., Newman, H. N., & Battino, M. (2009). Metabolic Syndrome and Periodontitis: Is Oxidative Stress a Common Link? *Journal of Dental Research*, 88(6), 503–518. <https://doi.org/10.1177/0022034509337479>
- Bullon, P., Newman, H. N., & Battino, M. (2014). Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontology 2000*, 64(1), 139–153. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00455.x>
- Buset, S. L., Walter, C., Friedmann, A., Weiger, R., Borgnakke, W. S., & Zitzmann, N. U. (2016). Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(4), 333–344. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12517>
- Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology*

2000, 64(1), 57–80. <https://doi.org/10.1111/prd.12002>

- Chen, L.-P., Hsu, S.-P., Peng, Y.-S., Chiang, C.-K., & Hung, K.-Y. (2011). Periodontal disease is associated with metabolic syndrome in hemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 26(12), 4068–73. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr209>
- Chomkhakhai, U., Thanakun, S., Khovidhunkit, S. P., Khovidhunkit, W., & Thaweboon, S. (2009). Oral health in Thai patients with metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 3(4), 192–197. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2009.08.004>
- Correia, F., Poínhos, R., Freitas, P., Pinhão, S., Maia, A., Carvalho, D., & Medina, J. L. (2006). [Prevalence of the metabolic syndrome: comparison between ATP III and IDF criteria in a feminine population with severe obesity]. *Acta Medica Portuguesa*, 19(4), 289–93. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17328845>
- D’Aiuto, F., Sabbah, W., Netuveli, G., Donos, N., Hingorani, A. D., Deanfield, J., & Tsakos, G. (2008). Association of the Metabolic Syndrome with Severe Periodontitis in a Large U.S. Population-Based Survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(10), 3989–3994. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2522>
- Dandona, P., Aljada, A., & Bandyopadhyay, A. (2004). Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in Immunology*, 25(1), 4–7. <https://doi.org/10.1016/j.it.2003.10.013>
- Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Slade, G. D., Thornton-Evans, G. O., Borgnakke, W. S., ... Genco, R. J. (2015). Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *Journal of Periodontology*, 86(5), 611–22. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140520>
- Emrich, L. J., Shlossman, M., & Genco, R. J. (1991). Periodontal Disease in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Journal of Periodontology*, 62(2), 123–131. <https://doi.org/10.1902/jop.1991.62.2.123>

- Expert panel on detection and treatment of high blood cholesterol in adults. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA*, (285), 544–560. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Executive+summary#4>
- Falagas, M. E., & Kompoti, M. (2006). Obesity and infection. *The Lancet. Infectious Diseases*, 6(7), 438–46. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70523-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70523-0)
- Ford, E. S., Giles, W. H., & Dietz, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 287(3), 356–9. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.356>
- Fu, Y.-W., Li, X.-X., Xu, H.-Z., Gong, Y.-Q., & Yang, Y. (2016). Effects of periodontal therapy on serum lipid profile and proinflammatory cytokines in patients with hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *Clinical Oral Investigations*, 20(6), 1263–9. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1621-2>
- Furuta, M., Shimazaki, Y., Takeshita, T., Shibata, Y., Akifusa, S., Eshima, N., ... Yamashita, Y. (2013). Gender differences in the association between metabolic syndrome and periodontal disease: the Hisayama Study. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(8), 743–752. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12119>
- Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 62(1), 59–94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x>
- Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., Catalán, V., & Frühbeck, G. (2008). Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. *Revista Española de Obesidad*• Vol, 6(5), 264–279. Retrieved from <http://www.seedo.es/portals/seedo/revistaobesidad/2008-n5-revision-papel-tejido-adiposo.pdf>
- Hajishengallis, G. (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in Immunology*, 35(1), 3–11.

<https://doi.org/10.1016/j.it.2013.09.001>

- Han, D.-H., Lim, S.-Y., Sun, B.-C., Paek, D., & Kim, H.-D. (2010). The association of metabolic syndrome with periodontal disease is confounded by age and smoking in a Korean population: the Shiwaha-Banwol Environmental Health Study. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(7), 609–16. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01580.x>
- Han, D.-H., Lim, S., Paek, D., & Kim, H.-D. (2012). Periodontitis could be related factors on metabolic syndrome among Koreans: a case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(1), 30–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01806.x>
- Hatipoglu, H., Yaylak, F., & Gungor, Y. (2015). A brief review on the periodontal health in metabolic syndrome patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 9(2), 124–6. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.02.007>
- Huttner, E. A., Machado, D. C., de Oliveira, R. B., Antunes, A. G. F., & Hebling, E. (2009). Effects of human aging on periodontal tissues. *Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 29(4), 149–55. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2009.00082.x>
- Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E., Stern, M., American Diabetes Association, & European Association for the Study of Diabetes. (2005). The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 28(9), 2289–304. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123508>
- Kaye, E. K., Chen, N., Cabral, H. J., Vokonas, P., & Garcia, R. I. (2016). Metabolic Syndrome and Periodontal Disease Progression in Men. *Journal of Dental Research*, 95(7), 822–828. <https://doi.org/10.1177/0022034516641053>
- 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(6), 766–76. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140589>

- Khader, Y., Khassawneh, B., Obeidat, B., Hammad, M., El-Salem, K., Bawadi, H., & Al-akour, N. (2008). Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome. *Journal of Periodontology*, 79(11), 2048–53. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080022>
- Khader, Y. S., Bawadi, H. A., Haroun, T. F., Alomari, M., & Tayyem, R. F. (2009). The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(1), 18–24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01345.x>
- Khosravi, R., Ka, K., Huang, T., Khalili, S., Nguyen, B. H., Nicolau, B., & Tran, S. D. (2013). Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6: Potential Interorgan Inflammatory Mediators Contributing to Destructive Periodontal Disease in Obesity or Metabolic Syndrome. *Mediators of Inflammation*, 2013, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2013/728987>
- Kilian, M., Chapple, I. L. C., Hannig, M., Marsh, P. D., Meuric, V., Pedersen, A. M. L., ... Zaura, E. (2016). The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *British Dental Journal*, 221(10), 657–666. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.865>
- Kobayashi, Y., Niu, K., Guan, L., Momma, H., Guo, H., Cui, Y., & Nagatomi, R. (2012). Oral Health Behavior and Metabolic Syndrome and Its Components in Adults. *Journal of Dental Research*, 91(5), 479–484. <https://doi.org/10.1177/0022034512440707>
- Kushiyama, M., Shimazaki, Y., & Yamashita, Y. (2009). Relationship Between Metabolic Syndrome and Periodontal Disease in Japanese Adults. *Journal of Periodontology*, 80(10), 1610–1615. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090218>
- Kwon, Y.-E., Ha, J.-E., Paik, D.-I., Jin, B.-H., & Bae, K.-H. (2011). The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(9), 781–786. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01756.x>
- LaMonte, M. J., Williams, A. M., Genco, R. J., Andrews, C. A., Hovey, K. M., Millen, A. E., ... Wactawski-Wende, J. (2014). Association Between Metabolic Syndrome

- and Periodontal Disease Measures in Postmenopausal Women: The Buffalo OsteoPerio Study. *Journal of Periodontology*, 85(11), 1489–1501. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140185>
- Lamster, I. B., Cheng, B., Burkett, S., & Lalla, E. (2014). Periodontal findings in individuals with newly identified pre-diabetes or diabetes mellitus. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(11), 1055–1060. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12307>
- Lamster, I. B., & Pagan, M. (2017). Periodontal disease and the metabolic syndrome. *International Dental Journal*, 67(2), 67–77. <https://doi.org/10.1111/idj.12264>
- Lee, K.-S., Kim, E.-K., Kim, J.-W., Choi, Y.-H., Mechant, A. T., Song, K.-B., & Lee, H.-K. (2014). The relationship between metabolic conditions and prevalence of periodontal disease in rural Korean elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 58(1), 125–129. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.08.011>
- Leong, X.-F., Ng, C.-Y., Badiah, B., & Das, S. (2014). Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. *TheScientificWorldJournal*, 2014, 768237. <https://doi.org/10.1155/2014/768237>
- Li, P., He, L., Sha, Y.-Q., & Luan, Q.-X. (2009). Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 80(4), 541–9. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080387>
- Lim, S., Cho, Y. M., Park, K. S., & Lee, H. K. (2010). Persistent organic pollutants, mitochondrial dysfunction, and metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1201(1), 166–76. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05622.x>
- Lindhe, J., Ranney, R., Lamster, I., Charles, A., Chung, C.-P., Flemmig, T., ... Somerman, M. (1999). Consensus Report: Chronic Periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4(1), 38–38. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.38>
- LOE, H., & SILNESS, J. (1963). PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. I. PREVALENCE AND SEVERITY. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21, 533–551.
- Loos, B. G. (2016). Periodontal medicine: work in progress! *Journal of Clinical*

- Periodontology*, 43(6), 470–471. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12550>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.07.018>
- Mealey, B. L., Oates, T. W., & American Academy of Periodontology. (2006). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 77(8), 1289–303. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050459>
- Mealey, B. L., & Ocampo, G. L. (2007). Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology 2000*, 44(1), 127–153. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00193.x>
- Minagawa, K., Iwasaki, M., Ogawa, H., Yoshihara, A., & Miyazaki, H. (2015). Relationship between metabolic syndrome and periodontitis in 80-year-old Japanese subjects. *Journal of Periodontal Research*, 50(2), 173–9. <https://doi.org/10.1111/jre.12190>
- Mishra, V. (2016). Interlinking Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus by Assessment of Crevicular Visfatin Levels in Health and in Disease Before and After Initial Periodontal Therapy. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18656.8283>
- 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(5), 390–400. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12534>
- Morita, T., Ogawa, Y., Takada, K., Nishinoue, N., Sasaki, Y., Motohashi, M., & Maeno, M. (2009). Association Between Periodontal Disease and Metabolic Syndrome. *Journal of Public Health Dentistry*, 69(4), 248–253. <https://doi.org/10.1111/j.1752-7325.2009.00130.x>
- Morita, T., Yamazaki, Y., Mita, A., Takada, K., Seto, M., Nishinoue, N., ... Maeno, M. (2010). A Cohort Study on the Association Between Periodontal Disease and the Development of Metabolic Syndrome. *Journal of Periodontology*, 81(4), 512–519.

<https://doi.org/10.1902/jop.2010.090594>

- Moutsopoulos, N. M., & Madianos, P. N. (2006). Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: Paradigm of periodontal infections. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1088, 251–264. <https://doi.org/10.1196/annals.1366.032>
- Nascimento, G. G., Leite, F. R. M., Do, L. G., Peres, K. G., Correa, M. B., Demarco, F. F., & Peres, M. A. (2015a). Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(6), 495–505. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12417>
- Nascimento, G. G., Leite, F. R. M., Do, L. G., Peres, K. G., Correa, M. B., Demarco, F. F., & Peres, M. A. (2015b). Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(6), 495–505. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12417>
- Nepomuceno, R., Pigossi, S. C., Finoti, L. S., Orrico, S. R. P., Cirelli, J. A., Barros, S. P., ... Scarel-Caminaga, R. M. (2017). Serum lipid levels in patients with periodontal disease. A meta-analysis and meta-regression. *Journal of Clinical Periodontology*. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12792>
- Nesbitt, M. J., Reynolds, M. A., Shiau, H., Choe, K., Simonsick, E. M., & Ferrucci, L. (2010). Association of periodontitis and metabolic syndrome in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Clinical and Experimental Research*, 22(3), 238–42. <https://doi.org/7165> [pii]
- Newman, M. G., Takei, H. H., & Carranza, F. A. (2012). *Carranza's Clinical Periodontology* (9th ed.). California: B.Saunders, W. Company.
- 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(3), 913–920. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3552>
- Offenbacher, S. (1996). Periodontal Diseases: Pathogenesis. *Annals of Periodontology*, 1(1), 821–878. <https://doi.org/10.1902/annals.1996.1.1.821>
- Page, R. C., & Eke, P. I. (2007). Case definitions for use in population-based

- surveillance of periodontitis. *Journal of Periodontology*, 78(7 Suppl), 1387–99. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060264>
- Paizan, M., & Vilela-Martin, J. (2014). Is There an Association between Periodontitis and Hypertension? *Current Cardiology Reviews*, 10(4), 355–361. <https://doi.org/10.2174/1573403X10666140416094901>
- Patil, V. S., Patil, V. P., Gokhale, N., Acharya, A., & Kangokar, P. (2016). Chronic Periodontitis in Type 2 Diabetes Mellitus: Oxidative Stress as a Common Factor in Periodontal Tissue Injury. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 10(4), BC12-6. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17350.7542>
- Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M., ... Wolpert, C. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by re. *European Heart Journal*, 33(13), 1635–1701. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092>
- Pischon, N., Heng, N., Bernimoulin, J.-P., Kleber, B.-M., Willich, S. N., & Pischon, T. (2007). Obesity, inflammation, and periodontal disease. *Journal of Dental Research*, 86(5), 400–9. <https://doi.org/10.1177/154405910708600503>
- Polónia, J., Ramalhinho, V., Martins, L., & Saavedra, J. (2006). Normas sobre detecção, avaliação e tratamento da hipertensão arterial da Sociedade Portuguesa de Hipertensão. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 25(6), 649–660.
- Ramfjord, S. P. (1967). The periodontal disease index (PDI). *Journal of Periodontology*, 38(6), 602–610. <https://doi.org/10.1902/jop.1967.38.6.602>
- Raposo, L., Severo, M., Barros, H., & Santos, A. C. (2017). The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: the PORMETS study. *BMC Public Health*, 17(1), 555. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4471-9>
- Rose, L., Mealy, B., Genco, R., & Cohen, W. (2007). *Periodontia - Medicina, Cirurgia e Implantes*. São Paulo: Livraria Santos.
- Shaddox, L. M., Mullersman, A. F., Huang, H., Wallet, S. M., Langae, T., & Aukhil, I.

- (2017). Epigenetic regulation of inflammation in localized aggressive periodontitis. *Clinical Epigenetics*, 9(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0385-8>
- Shimazaki, Y., Saito, T., Yonemoto, K., Kiyohara, Y., Iida, M., & Yamashita, Y. (2007). Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *Journal of Dental Research*, 86(3), 271–5. <https://doi.org/10.1177/154405910708600314>
- Staessen, J. A., Wang, J., Bianchi, G., & Birkenhäger, W. H. (2003). Essential hypertension. *The Lancet*, 361(9369), 1629–1641. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13302-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13302-8)
- Suvan, J., D’Aiuto, F., Moles, D. R., Petrie, A., & Donos, N. (2011). Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 12(5), e381-404. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00808.x>
- Teeuw, W. J., Gerdes, V. E. A., & Loos, B. G. (2010). Effect of Periodontal Treatment on Glycemic Control of Diabetic Patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 33(2), 421–427. <https://doi.org/10.2337/dc09-1378>
- Tsai, C., Hayes, C., & Taylor, G. W. (2002). Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 30(3), 182–192. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0528.2002.300304.x>
- Tu, Y.-K., D’Aiuto, F., Lin, H.-J., Chen, Y.-W., & Chien, K.-L. (2013). Relationship between metabolic syndrome and diagnoses of periodontal diseases among participants in a large Taiwanese cohort. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(11), 994–1000. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12157>
- Van Der Putten, G. J., De Visschere, L., Van Der Maarel-Wierink, C., Vanobbergen, J., & Schols, J. (2013). The importance of oral health in (frail) elderly people - A review. *European Geriatric Medicine*, 4(5), 339–344. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2013.07.007>
- Vidal, F., Figueredo, C. M. S., Cordovil, I., & Fischer, R. G. (2009). Periodontal

- Therapy Reduces Plasma Levels of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Fibrinogen in Patients With Severe Periodontitis and Refractory Arterial Hypertension. *Journal of Periodontology*, 80(5), 786–791. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080471>
- Watanabe, K., & Cho, Y. D. (2014). Periodontal disease and metabolic syndrome: A qualitative critical review of their association. *Archives of Oral Biology*, 59(8), 855–870. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.05.003>
- WHO. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization Technical Report Series*, 894(6977), i–xii, 1–253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(57\)91352-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(57)91352-1)
- World Health Organization. (1999). *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, WHO.*
- Wu, Y.-Y., Xiao, E., & Graves, D. T. (2015). Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *International Journal of Oral Science*, 7(2), 63–72. <https://doi.org/10.1038/ijos.2015.2>
- Yucel-Lindberg, T., & Båge, T. (2013). Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 15, e7. <https://doi.org/10.1017/erm.2013.8>
- Zimmermann, G. S., Bastos, M. F., Dias Gonçalves, T. E., Chambrone, L., & Duarte, P. M. (2013). Local and Circulating Levels of Adipocytokines in Obese and Normal Weight Individuals With Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 84(5), 624–633. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120254>