



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Rita de Cássia Castelli da Rocha

Influência da periodontite crônica grave na função ventricular esquerda, marcadores inflamatórios, reatividade microvascular e espessura mediointimal carotídea em pacientes hipertensos e normotensos

Rio de Janeiro

2021

Rita de Cássia Castelli da Rocha

Influência da periodontite crônica grave na função ventricular esquerda, marcadores inflamatórios, reatividade microvascular e espessura mediointimal carotídea, em pacientes hipertensos e normotensos

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Emanuel Kaiser

Coorientadora: Prof.^a Dra. Marcia Regina Simas Torres Klein

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

R672 Rocha, Rita de Cássia Castelli da.
Influência da periodontite crônica grave na função ventricular esquerda, marcadores inflamatórios, reatividade microvascular e espessura mediointimal carotídea, em pacientes hipertensos e normotensos / Rita de Cássia Castelli da Rocha – 2021.
113 f.

Orientador: Sergio Emanuel Kaiser.

Coorientadora: Marcia Regina Simas Torres Klein.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia e Clínica e Experimental.

1. Periodontite - Teses. 2. Hipertensão - Teses. 3. Coração – Doenças-Pacientes - Teses. 4. Doenças cardiovasculares - Teses. 5. Microcirculação - Teses. 6. Contração miocárdica – Teses. 7. Biomarcadores – Teses. I. Kaiser, Sergio Emanuel. II. Klein, Marcia Regina Simas Torres. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.1:616.31

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Rita de Cássia Castelli da Rocha

Influência da periodontite crônica grave na função ventricular esquerda, marcadores inflamatórios, reatividade microvascular e espessura mediointimal carotídea em pacientes hipertensos e normotensos

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 01 de outubro de 2021.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Marcia Regina Simas Torres Klein
Instituto de Nutrição - UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Sergio Emanuel Kaiser (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Ricardo Guimarães Fischer
Faculdade de Odontologia – UERJ

Prof. Dr. Cyro José de Moraes Martins
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof.^a Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Roberto Magalhães Saraiva
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Rio de Janeiro

2021

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos amados: Carol, Lipe e Be.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental (FISCLINEX) pelo acolhimento e pela imensa contribuição na minha formação médica. Tenho orgulho de ter cursado mestrado e doutorado neste serviço.

Ao meu orientador Prof. Dr Sergio Kaiser pela confiança no meu trabalho e pela oportunidade de desenvolver esse projeto. Sem ele o doutorado não teria se tornado uma realidade. Obrigada por sua dedicação incansável e por acreditar no meu potencial

À Prof.^a Dra Márcia Simas, minha coorientadora, sempre presente, me incentivando e orientando. Seus conselhos foram fundamentais.

Ao Prof. Dr. Ricardo Fischer por compartilhar sua experiência e seu imenso saber em odontologia.

Ao Prof. Dr. Cyro Martins pela sua disponibilidade e imensa contribuição com a revisão da tese e análise estatística.

À Dra. Carolina Teófilo por sua valiosa dedicação na identificação da doença periodontal, fundamental para este projeto.

Às biólogas Maria de Lourdes e Débora Valença por sua imensa contribuição abrindo as portas do laboratório para processar minhas amostras.

Ao Dr. Rodrigo Lima pela atenciosa dedicação ao estudo do *Speckle Tracking*.

A secretária Cristiane Hipólito sempre tão solícita auxiliando nas mais diversas necessidades.

Ao Laboratório Diagnósticos da América (DASA), representado pela Dra Mônica Freire, agradeço a pronta disponibilidade para análise da proteína C reativa (PCR), fundamental para conclusão da pesquisa.

Ao Laboratório da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) pela parceria ao analisar as interleucinas.

A Dra. Claudia Pizarro, mais que uma terapeuta, uma amiga querida. Obrigada pela motivação e pelas longas conversas que foram decisivas nas fases mais difíceis para manter minha paz e meu equilíbrio.

À minha madrinha Maria Aparecida pelo carinho, pelas sábias palavras e pelo colo sempre disponível.

Aos meus primos Renata, Gabriela e Bruno os melhores irmãos que eu poderia desejar. Obrigada pelo apoio.

Ao meu pai José da Rocha e a minha mãe Josie de Castelli, ambos no mundo espiritual. Esses são meus maiores ídolos. Obrigada por sacrificarem muitas vezes seus desejos para que eu pudesse realizar os meus. Tenho certeza de que me acompanham e torcem por mim em todos os momentos. Ofereço a vocês o meu sucesso.

Aos meus filhos - Carolina, Filipe e Bernardo - minha maior inspiração. Sempre ao meu lado, incentivando e vibrando comigo. Vocês são meu orgulho, minha vida. Amo vocês.

Ao meu grande amor, amigo, companheiro e confidente, Nilson César. Obrigada por me entender e incentivar todos os dias. Obrigada por abrir mão de muitos compromissos para que eu pudesse estudar. Amo você.

Agradeço a Deus acima de tudo pela permissão concedida para que eu pudesse realizar mais esse sonho em minha vida. Sem Ele nada disso teria acontecido.

A todos vocês que me acompanharam, muito obrigada: minha eterna gratidão!

DAS UTOPIAS

Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não as querer...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!

Mario Quintana

RESUMO

ROCHA, Rita de Cássia Castelli da. **Influência da periodontite crônica grave na função ventricular esquerda, marcadores inflamatórios, reatividade microvascular e espessura mediointimal carotídea em pacientes hipertensos e normotensos.** 2021. 113 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Estudos epidemiológicos atribuem à periodontite (PD) um risco aumentado para doenças cardiovasculares (DCV), tendo possivelmente como elo o processo inflamatório crônico. A hipertensão arterial (HA) é importante fator de risco para as DCV e acredita-se que a PD possa favorecer seu desenvolvimento. A relação entre PD e DCV tem sido documentada por meio de diferentes métodos. A inflamação subclínica persistente parece promover alterações sutis na função sistólica ventricular esquerda, passíveis de detecção por método de *speckle tracking* acoplado ao ecocardiograma. O objetivo do presente estudo foi explorar em indivíduos hipertensos e normotensos as possíveis associações da PD crônica grave com a reatividade microvascular, marcadores inflamatórios e função ventricular esquerda. O estudo consistiu em análise transversal incluindo 88 indivíduos de ambos os sexos entre 35 e 60 anos (50 hipertensos e 38 normotensos) estratificados em 4 grupos segundo diagnóstico de HA e PD crônica grave. G1-hipertensos com PD (n=35); G2-hipertensos sem PD (n=15); G3-normotensos com PD (n=15) e G4-normotensos sem PD (n=23). Indivíduos com PD leve ou moderada não foram incluídos no estudo. Todos foram submetidos à avaliação odontológica (protocolo de bolsa-sondagem) para identificação da PD, exames laboratoriais (lipidograma, glicose, proteína C-reativa ultrassensível, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa), aferição da pressão arterial, avaliação da espessura mediointimal carotídea (EIM), avaliação da reatividade microvascular cutânea e ecocardiograma através de *speckle tracking*. A média de idade foi de 49,94±7,32 anos; 43% mulheres e 39% de etnia não branca. As pressões sistólica, diastólica e média foram significativamente maiores nos hipertensos, com valores de p respectivamente 0,004; 0,04 e 0,01 independentemente da presença de DP grave. A PCR-us (mg/dL) foi significativamente menor no G4 (p<0,003), além de significativamente maior nos pacientes com PD (G1+G3) em comparação àqueles sem esta condição (p=0,005); A EMI foi numericamente menor nos normotensos: G1:0,62±0,15; G2:0,61±0,12; G3:0,54±0,09; G4:0,55±0,10 (p<0,08). Houve diferença significativa nas concentrações de HDLc (mg/dL): G1:50,09±10,61; G2:60,33±12,67; G3:53,26±14,46; G4:48,27±14,46 (p=0,04). A condutância vascular cutânea não diferiu entre os grupos: G1+G3:0,52 G2+G4:0,55 (p=0,41); G1+G2:0,50 G3+G4:0,56 (p=0,10). O strain longitudinal global (%) também foi semelhante entre os grupos; G1:-21,11±2,24; G2:-21± 2,67; G3:-20,80±3,17; G4:-21±2,82 (p=0,94). A doença periodontal grave não se associou a disfunção ventricular esquerda subclínica, nem em hipertensos nem em normotensos.

Palavras-chave: Periodontite. Hipertensão. Doença cardiovascular. Reatividade microvascular. *Strain* longitudinal.

ABSTRACT

ROCHA, Rita de Cássia Castelli da. **Influence of severe chronic periodontitis on left ventricular function, inflammatory markers, microvascular reactivity and carotid medium intimal thickness in hypertensive and normotensive patients.** 2021. 113 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Epidemiological studies suggest that chronic periodontitis associates with an increased risk of developing cardiovascular disease, whereas both share a link mediated through the inflammatory process. Arterial hypertension is a major risk factor for cardiovascular diseases, and it is believed that periodontal disease may favor its development. The relationship between periodontitis (PD), inflammation and endothelial dysfunction has been studied through biomarkers and assessment of flow-mediated dilation of the brachial artery. Several conditions associated with subclinical inflammation seem to promote subtle changes in left ventricular systolic function, that can be detected by speckle tracking technology coupled with echocardiography. The present study sought to explore, among hypertensive and normotensive individuals, the possible associations between severe chronic PD and microvascular endothelial function, inflammatory markers and left ventricular systolic and diastolic function. The study was carried out at the Rio de Janeiro State University and consisted of a cross-sectional analysis exploring the associations among severe chronic PD, global longitudinal *strain*, biomarkers and microvascular reactivity, with control for potential confounding factors. In summary, 88 individuals of both sexes ranging from 35 to 60 years old were assessed, among which, there were 50 hypertensives and 38 normotensives. All underwent dental evaluation with a probe bag protocol aimed at identifying periodontitis, laboratory tests (lipid profile, glucose, high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha), blood pressure measurement, assessment of microvascular reactivity and echocardiogram using Laser Speckle Contrast Imaging. Mean age was 49.94 ± 7.32 years; 43% were women; 39% non-white. HDLc (mg/dL): G1: 50.09 ± 10.61 ; G2: 60.33 ± 12.67 ; G3: 53.26 ± 14.46 ; G4: 48.27 ± 14.46 ($p < 0.04$); Systolic, diastolic, and mean pressure were significantly higher in hypertensives, with p values of, respectively, 0.004, 0.04 and 0.01 regardless of the presence of severe PD; hsCRP (mg/dL) was significantly lower in G4 ($p < 0.003$); Intimal-medial thickness was numerically lower in normotensives: G1: 0.62 ± 0.15 ; G2: 0.61 ± 0.12 ; G3: 0.54 ± 0.09 ; G4: 0.55 ± 0.10 ; ($p < 0.08$). Cutaneous vascular conductance by Laser speckle contrast imaging did not differ among groups: G1+G3: 0.52 G2+G4: 0.55 ($p = 0.41$); G1+G2: 0.50 G3+G4: 0.56 ($p = 0.10$). Global longitudinal strain (%) was also similar among groups; G1: -21.11 ± 2.24 G2: -21 ± 2.67 G3: -20.80 ± 3.17 G4: -21 ± 2.82 ($p = 0.94$). Severe periodontal disease was not associated with subclinical left ventricular dysfunction, neither in hypertensives nor in normotensives.

Keywords: Periodontitis. Hypertension. Cardiovascular disease. Microvascular reactivity. Longitudinal strain.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Anatomia do dente.....	21
Figura 2 –	Estruturas do periodonto.....	22
Figura 3 –	Apresentação conceitual da doença periodontal.....	27
Figura 4 –	Evolução da doença periodontal.....	27
Figura 5 –	Etiologia do processo inflamatório gerado pela periodontite.....	31
Figura 6 –	Diferentes medidas de deformação miocárdica: strain longitudinal, radial e circunferencial.....	46
Figura 7 –	Desenho do estudo.....	53
Figura 8 –	Classificação da Periodontite.....	56
Figura 9 –	Equipamento: PeriCam PSI-NR.....	59
Figura 10 –	Sistema de fluxometria laser speckle cutâneo – LSCI.....	59
Figura 11 –	Ecocardiógrafo Philips Affiniti 70.....	60
Figura 12 –	Análise do Strain Longitudinal Global em paciente do estudo.....	62
Figura 13 –	Composição da amostra do estudo.....	65

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Concentração de proteína C reativa ultrasensível nos quatro grupo.....	68
Gráfico 2 –	Strain Longitudinal Global nos grupos.....	71
Gráfico 3 –	Frequência de alteração no strain longitudinal nos grupos estudados.....	73
Gráfico 4 –	Avaliação da espessura íntima/média carotídea posterior (EIM) direita e esquerda.....	76
Gráfico 5 –	Avaliação da espessura íntima/média carotídea posterior (EIM) de acordo com o diagnóstico de periodontite.....	76
Gráfico 6 –	Avaliação da espessura íntima/média carotídea posterior (EIM) direita e esquerda.....	77
Gráfico 7 –	Avaliação da espessura íntima/média carotídea posterior (EIM) de acordo com o diagnóstico de hipertensão.....	77
Gráfico 8 –	Avaliação da amplitude da condutância vascular cutânea de acordo com o diagnóstico de periodontite.....	78
Gráfico 9 –	Avaliação da amplitude da condutância vascular cutânea (CVC) de acordo com o diagnóstico de hipertensão.....	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos participantes do estudo, de acordo o com o diagnóstico de hipertensão e periodontite.....	67
Tabela 2 –	Concentração sérica de biomarcadores inflamatórios nos participantes do estudo, de acordo o com o diagnóstico de hipertensão e periodontite.....	69
Tabela 3 –	Variáveis do Ecocardiograma dos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de hipertensão e periodontite	70
Tabela 4 –	Avaliação do strain longitudinal, respectivamente, de acordo com o diagnóstico de periodontite.....	72
Tabela 5 –	Avaliação do strain longitudinal, respectivamente, de acordo com o diagnóstico de hipertensão.....	72
Tabela 6 –	Correlação do strain longitudinal global com a pressão arterial..	72
Tabela 7 –	Frequência de alteração no strain longitudinal nos participantes do estudo, de acordo o com o diagnóstico de hipertensão e periodontite.....	73
Tabela 8 –	Associação da presença de hipertensão e da presença de periodontite com a presença de alteração no strain longitudinal nos participantes do estudo (n=88).....	74
Tabela 9 –	CCorrelação do strain longitudinal com variáveis odontológicas.....	74
Tabela 10 –	Avaliação das artérias carótidas ao Doppler nos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de hipertensão e periodontite.....	75
Tabela 11 –	Variáveis obtidas na avaliação da reatividade microvascular cutânea nos participantes do estudo, de acordo o com o diagnóstico de hipertensão e periodontite.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	Academia Americana de Periodontia
2DST	Ecocardiograma bidimensional com <i>speckle tracking</i>
Aa	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
ACVC	Amplitude da condutância vascular cutânea
AE	Átrio esquerdo
Ang II	Angiotensina II
ATB	Antibiótico
AUC	Área sob a curva
AVC	Acidente vascular cerebral
CCD	Centro de Controle de Doenças
CML	Células da musculatura lisa
CLINEX	Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental
CPE	Carótida posterior esquerda
CVC	Condutância vascular cutânea
DAC	Doença arterial coronariana
DAMPs	Padrões moleculares associados ao perigo
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DC	Débito cardíaco
DCV	Doença cardiovascular
DD	Disfunção diastólica
DM	Diabetes Mellitus
DP	Doença periodontal
DE	Disfunção endotelial
ECO	Ecocardiograma uni e bidimensional colordoppler
EIM	Espessura íntima média
eNOS	Enzima óxido nítrico sintase endotelial
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ET-1	Endotelina 1
EUA	Estados Unidos da América
FE	Fração de ejeção

FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
Fn	Fusobacterium nucleatum
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
G3	Grupo 3
G4	Grupo 4
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-c	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
HRPO	Hiperemia reativa pós oclusiva
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICAM -1	Molécula de adesão intercelular 1
IMC	Índice de massa corporal
IG	Índice gengival
IL-1	Interleucina-1
IL-1 α	Interleucina-1 α
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-2	Interleucina-2
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IL-12	Interleucina-12
IL-17 ^a	Interleucina 17A
IL-18	Interleucina-18
IMVE	Índice de massa ventricular esquerdo
INF- γ	Interferon - γ
IP	Índice de placa
LDL-c	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LOV	Lesão orovalvar
LPS	Lipopolissacarídeos
LSCI	Laser <i>speckle</i> por contraste de imagem

MMP	Matriz de metaloproteínas
MVE	Massa ventricular esquerda
NF-KB	Fator nuclear kappa B
NIS	Nível de inserção à sondagem
NLRP3	Inflamassoma
OMS	Organização Mundial da Saúde
ON	Óxido nítrico
Onda A	Onda de contração atrial no fluxo mitral
Onda E	Onda de enchimento rápido no fluxo mitral
Onda E/A	Relação entre ondas E e A no fluxo mitral
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-1	Inibidor do ativador de plasminogênio 1
PAM	Pressão arterial média
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
PAS	Pressão arterial sistólica
PBS	Profundidade de bolsa à sondagem
PCR	Proteína C reativa
PCR us	Proteína C reativa ultrasensível
PD	Periodontite
PESA	Área total de exposição à periodontite
Pg	<i>Porphyromonas gingivales</i>
PGE2	Prostaglandinas E2
Pi	Prevotella intermedia
PIC	Perda de inserção clínica
PP	Pressão de perfusão
PPVE	Parede posterior do ventrículo esquerdo
PRRS	Receptores de reconhecimento de padrão
OS	Profundidade à sondagem
RVS	Resistência vascular sistêmica
RI	Resistência a insulina
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SCG	Strain circunferencial global

SD	Sítio distal
SIV	Septo interventricular
SL	Sítio lingual
SLG	Strain longitudinal global
SM	Sítio mesial
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
SRG	Strain radial global
SV	Sítio vestibular
SVE	Sobrecarga ventricular esquerda
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEP	Tromboembolia pulmonar
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
UAP	Unidade arbitrária de perfusão
VAP-1	Proteínas de aderência vascular
VCAM-1	Molécula de adesão vascular 1
VDF	Volume diastólico final
VE	Ventrículo esquerdo
VED	Ventrículo esquerdo diastólico
VES	Ventrículo esquerdo sistólico

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
μU/mL	Microunidade por mililitro
cm/s	Centímetro por segundo
g	Gramma
g/dL	Gramma por decilitro
g/m ²	Gramma por metro quadrado
kg	Quilograma
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
m ²	Metro quadrado
mg	Miligramma
mg/dL	Miligramma por decilitro
mL	Mililitro
mL/m ²	Mililitro por metro quadrado
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
mmol/L	Milimol por litro
ng/mL	Nanograma por mililitro
°	Grau
pg/mL	Picograma por mililitro
U/L	Unidade por litro
UAP/mmHg	Unidade arbitrária de perfusão por milímetro de mercúrio
α	Alfa
β	Beta

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	19
1	REVISÃO DA LITERATURA	21
1.1	Doença Periodontal	21
1.2	Periodontite e Inflamação	24
1.3	Inflamação e disfunção endotelial	29
1.4	Citocinas Pró-Inflamatórias	32
1.4.1	<u>Interleucina-6 (IL-6)</u>	34
1.4.2	<u>Interleucina-1 (IL-1)</u>	35
1.4.3	<u>Fator de necrose tumoral alfa (TNF-α)</u>	35
1.4.4	<u>Proteína C reativa (PCR)</u>	36
1.5	Periodontite e hipertensão arterial	37
1.6	Função ventricular esquerda	39
1.7	Inflamação e Insuficiência Cardíaca	42
1.8	Strain miocárdico por <i>speckle tracking</i>	45
2	JUSTIFICATIVA	49
3	OBJETIVOS	50
3.1	Geral	50
3.2	Específicos	50
4	MÉTODOS	51
4.1	Casuística.....	51
4.1.1	<u>Critérios de inclusão</u>	51
4.1.2	<u>Critérios de Exclusão</u>	52
4.2	Desenho do Estudo.....	52
4.3	Avaliação Odontológica	53
4.4	Avaliação das características demográficas, clínicas e do estilo de vida	56
4.5	Avaliação da pressão arterial	57
4.6	Exames Laboratoriais	57
4.7	Avaliação da reatividade microvascular	58
4.8	Avaliação ecocardiográfica	59

4.9	Análise Estatística	63
4.9.1	<u>Cálculo Amostral</u>	63
5	RESULTADOS	65
5.1	Características gerais da amostra	65
6	DISCUSSÃO	80
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	88
	CONCLUSÃO	90
	REFERÊNCIAS	91
	ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	108
	ANEXO B – Questionário de Avaliação Admissional (parte 1)	109
	ANEXO C – Questionário de Avaliação Admissional (parte2)	110
	ANEXO D – Ficha Periodontal	111
	ANEXO E – Ecocardiograma Transtorácico	112
	ANEXO F – Pedido de Exame Laboratorial	113

INTRODUÇÃO

Cerca de 35 a 50% da população mundial sofre de periodontite crônica (PETERSEN; OGAWA, 2012). Esta é a segunda patologia mais prevalente dos tecidos que compõem a cavidade oral. Nos Estados Unidos da América (EUA) a periodontite atinge cerca de 50% da população (EKE *et al.*, 2015) e na América Latina, embora seja grande a diversidade nos resultados, a periodontite grave acomete 0,4 a 4,5% da população (SILVA *et al.*, 2007; VETTORE *et al.*, 2013). Em 2013, estudos brasileiros baseados em dados de adultos entre 35 a 44 anos de idade, documentaram prevalência da doença periodontal em 15,3% dos indivíduos, com apresentação mais grave em cerca de 5,8% dos casos (VETTORE *et al.*, 2013). Em Porto Alegre, um levantamento de indivíduos acima de 30 anos, revelou ao menos 52% com periodontite grave, caracterizada como perda de inserção a uma profundidade da bolsa periodontal igual ou superior a 7mm (HAASI *et al.*, 2015; SUSIN, 2014).

A periodontite é mais prevalente em homens e o pico de incidência ocorre por volta dos 60 anos. (PIHLSTROM *et al.*, 2005). O fator mais decisivo na prevalência é a faixa etária, podendo saltar de 7,4% em pacientes com menos de 40 anos, para 24% naqueles entre 40 e 60 anos, e 44% quando acima de 60 anos (CHAMBRONE *et al.*, 2008). Em alguns estudos, a prevalência tendeu a declinar a partir dos 60 anos, provavelmente por conta do aumento de casos de edentulismo, ou seja, da perda dentária (TEIXEIRA *et al.*, 2014).

Além da idade, outras condições podem influenciar a prevalência da doença periodontal (DP). A maioria dos autores relata maior tendência de periodontite em homens do que em mulheres, atribuindo essa diferença a piores hábitos de higiene oral, fatores hormonais e psicossociais (RAGGHIANI, 2004).

Quanto ao tabagismo, a associação é muito forte, podendo chegar a 75% dos casos (MACHUGA *et al.*, 2000). Fumantes de alta carga tabágica podem apresentar prevalência de periodontite oito vezes superior à de não fumantes (MACHUGA *et al.*, 2000).

Diabéticos são também mais suscetíveis a risco de perda óssea e periodontite grave, cuja responsabilidade é atribuída ao mau controle glicêmico (BRANDÃO *et al.*, 2011). O aumento nas taxas de periodontite grave em função do nível

socioeconômico não é consenso na literatura, embora a maioria dos relatos considere a periodontite como mais frequente em países em desenvolvimento, com predileção por indivíduos de classes socioeconômicas mais desfavorecidas, sujeitas a menor acesso a informação e possivelmente privadas de tratamento odontológico.

O aspecto étnico também foi investigado por alguns autores que descreveram maior prevalência de DP grave em pacientes de etnia negra e em populações de ascendência africana, possivelmente por predisposição genética (ELAMIN *et al.*, 2010; LÖE *et al.*, 1991; SUSIN *et al.*, 2014).

A periodontite é uma doença inflamatória crônica, de origem infecciosa, resultante da destruição dos tecidos periodontais por microorganismos específicos e seus produtos tóxicos, aliados à resposta imunológica desencadeada no hospedeiro (ALMEIDA, 2006).

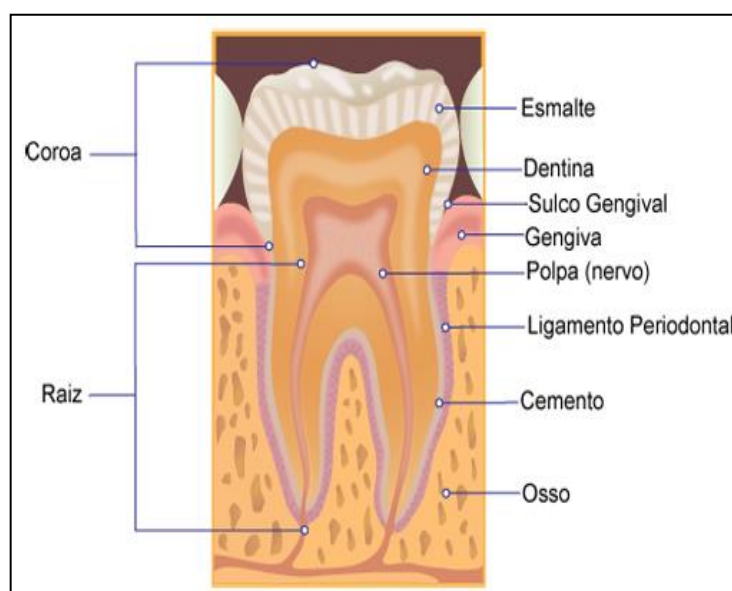
O processo inflamatório da periodontite, em resposta à agressão bacteriana, não é confinado ao periodonto. Citocinas inflamatórias e mediadores biológicos, envolvidos direta ou indiretamente na homeostase dos tecidos periodontais, podem alcançar a corrente sanguínea e propagar a produção desses mediadores inflamatórios sistemicamente (KINANE, 2001). Além do prejuízo local, a DP pode desencadear graves repercussões em territórios distantes, o que a torna um relevante problema de saúde coletiva.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Doença Periodontal

Os dentes são estruturas rígidas destinadas a triturar os alimentos e facilitar-lhes a digestão no estômago. São constituídos por tecido conjuntivo e matriz mineral, e inserem-se nos ossos alveolares das arcadas dentárias. O dente é formado também pelo cimento, material rígido constituído em 50% por matéria orgânica - em especial o colágeno tipo I - e em 50% por apatita. O cimento promove a cobertura da raiz dos dentes, na qual se inserem as fibras que formam o ligamento periodontal, efetivamente responsáveis pela sustentação do dente (Figura 1). Além do cimento, os dentes possuem em sua porção mais externa um revestimento com aspecto de porcelana chamado de esmalte, com 70% de sua constituição composta de matriz mineral e 30% de matriz orgânica e água (NANCI *et al.*, 2000).

Figura 1 – Anatomia do dente

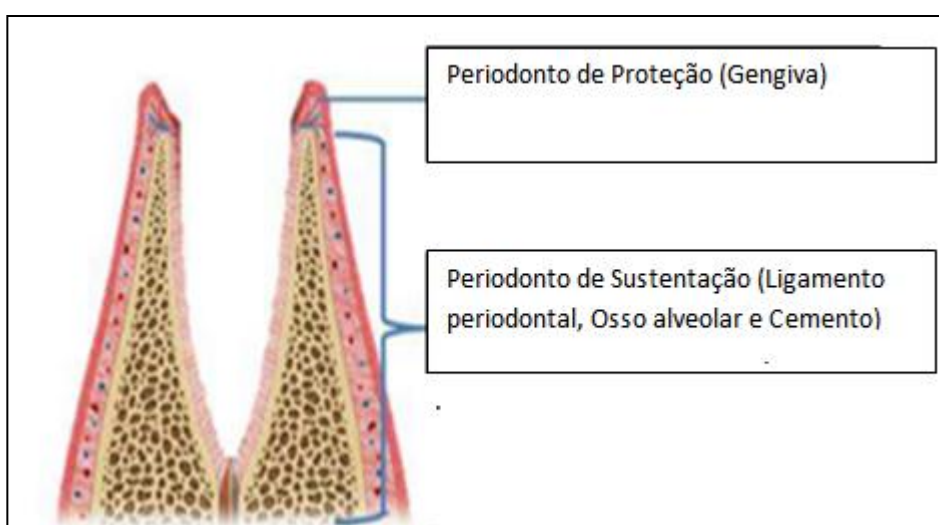


Fonte: Adaptado de BIOLOGIANET, 2002

O periodonto é o conjunto de tecidos de proteção e suporte dos dentes e tem como principal função inserir os dentes no tecido ósseo da maxila e da mandíbula (Figura 2). O periodonto é composto por gengiva, ligamento periodontal, cimento

radicular e osso alveolar. A gengiva compõe-se de tecido epitelial e tecido conjuntivo e se divide em gengiva livre e inserida - componentes do periodonto de proteção. O osso alveolar, o cemento radicular e o ligamento periodontal são responsáveis pela ancoragem do dente ao alvéolo e representam o periodonto de sustentação. O tecido conjuntivo é o componente tecidual predominante da gengiva e do ligamento periodontal, local onde ocorrerem os eventos vasculares e celulares protagonistas da inflamação e infecção (KATCHBURIAN, 2017; LINDHE *et al.*, 2005).

Figura 2 – Estruturas do periodonto



Fonte: Adaptada de VILLALOBOS, 2016.

A periodontite é uma doença inflamatória crônica complexa, com participação de bactérias, cujo resultado é a destruição dos tecidos responsáveis pela sustentação dos dentes (BUHLIN *et al.*, 2003). Progride lentamente por décadas, alternando fases de atividade mais ou menos destrutivas e diferentes níveis de gravidade. Na expressão mais branda, a gengivite é uma inflamação localizada, restrita ao periodonto de proteção. Representa acometimento apenas de áreas menores do tecido gengival, mais próximas aos dentes, com sinais de hiperemia e aumento do fluido gengival (STEFFENS *et al.*, 2018). O sinal característico manifesta-se por sangramento gengival à sondagem. Na ausência de intervenção para deter a evolução do biofilme bacteriano, a gengivite evolui para franca periodontite (ALI *et al.*, 2004; BRAGA *et al.*, 2007; LÖE *et al.*, 1965;) caracterizada por processo inflamatório de caráter multifatorial no tecido periodontal. Em tal ambiente proliferam as bactérias Gram negativas, mobilizam-se as células de

defesa, acionam-se mecanismos sinalizadores de proliferação vascular e o epitélio juncional, responsável pela união e selamento da gengiva ao dente, sofre contínua agressão. Uma vez comprometido o epitélio juncional cria-se o ambiente para aprofundamento do biofilme bacteriano ao longo da raiz dentária, donde resulta a formação de um “espaço virtual” conhecido como bolsa periodontal (STEFFENS *et al.*, 2018). A destruição das fibras colágenas do ligamento que une o periodonto à raiz do dente fragiliza sua inserção e pode levar a grandes perdas dentárias, com evidente repercussão na qualidade de vida, prejuízo na fala, na mastigação e no aspecto estético. A periodontite é responsável por 30 a 35% das extrações dentárias no mundo (LINDHE *et al.*, 2005; PAPAPANOU *et al.*, 2005a) e pode ser identificada radiograficamente por perda óssea alveolar moderada ou avançada (ALVES *et al.*, 2007).

A gravidade da DP determina seu estagiamento, conforme classificação abaixo (TONETTI, 2018):

- a) estágio I: perda de inserção interproximal de 1-2 mm no pior sítio ou, perda radiográfica no terço coronal (< 15%) profundidade de sondagem de até 4 mm, sem perda dental devido à periodontite e padrão de perda óssea horizontal;
- b) estágio II: perda de inserção interproximal de 3-4 mm no pior sítio ou perda radiográfica no terço coronal (15-33%) profundidade de sondagem de até 5 mm, sem perda dental devido à periodontite e padrão de perda óssea horizontal;
- c) estágio III: perda de inserção interproximal de 5 mm ou mais no pior sítio ou perda óssea radiográfica se estendendo à metade ou ao terço apical da raiz, profundidade de sondagem de 6 mm ou mais, com perda dental devido à periodontite em até 4 dentes. Pode haver perda óssea vertical de até 3 mm, lesões de furca grau II ou III e defeito de reborda moderado; e
- d) estágio IV: perda de inserção interproximal de 5 mm ou mais no pior sítio ou perda óssea radiográfica se estendendo à metade ou ao terço apical da raiz, perda dental de 5 ou mais dentes devido à periodontite (TONETTI, 2018).

1.2 Periodontite e Inflamação

A microbiota na gengivite é predominantemente constituída por bactérias gram-positivas, aeróbias, sacarolíticas e imóveis. Já na periodontite predominam as gram-negativas, anaeróbias ou microaerófilas, proteolíticas e móveis, que colonizam a área subgengival e provocam resposta inflamatória, com consequente destruição dos tecidos periodontais (SOCRANSKY, 1994, 2005). Apesar de essenciais, as bactérias não são os únicos agentes causadores da doença, pois o desenvolvimento da periodontite sofre a influência de fatores genéticos e ambientais capazes de modular a resposta do hospedeiro ao biofilme (KINANE *et al.*, 2001; PAGE, 2001). Igualmente importantes e relacionados ao surgimento e progressão da doença, destacam-se a especificidade e a patogenicidade da microbiota envolvida, a resposta imunoinflamatória do hospedeiro, fatores de risco ambientais e adquiridos como tabagismo, alcoolismo, qualidade da dieta, higiene bucal deficiente, características do metabolismo dos tecidos conjuntivo e ósseo alveolar e fatores de risco genéticos (KINANE *et al.*, 2001; OFFENBACHER *et al.*, 1996). Não obstante o destacado papel das bactérias na gênese da periodontite, a resposta do hospedeiro à infecção patogênica é fundamental para a progressão da doença (HAFFAJEE, 1994; QUEIROZ *et al.*, 2008).

Os principais microorganismos relacionados à DP são: *Prevotella intermedia* (Pi), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) e *Actinomyces viscosus* associados à gengivite; *Tannerella forsythus*, *Campylobacter retus*, *Treponema denticola*, Pi, Pg, e *Fusobacterium nucleatum* (Fn) associados à periodontite crônica. A *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) está envolvida na etiologia das doenças periodontais mais agressivas e em várias infecções extraorais como endocardite, pericardite, pneumonias, septicemias e abscessos. Possuem componentes de virulência importantes com indução de reabsorção óssea, destruição de tecido conjuntivo e inibição dos mecanismos de defesa do organismo (KOLEMBRANDER *et al.*, 2006; MALHEIROS *et al.*, 2020; SOCRANSKY *et al.*, 2005). As bactérias produzem endotoxinas em forma de lipopolissacarídeos (LPS) capazes de desencadear a liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias implicadas na imunopatologia da periodontite e nas respostas sistêmicas ao processo inflamatório bucal (BUHLIN *et al.*, 2003). Podem ser citados como exemplos: interleucina 1 beta (IL 1 β), IL-6, fator

de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína C reativa (PCR) e neutrófilos. Na inflamação crônica associada à placa bacteriana predominam as bactérias Gram negativas. O estímulo inflamatório promove a secreção de prostaglandina E2 (PGE2) e matriz de metaloproteinases (MMP), com destruição extracelular da gengiva e do ligamento periodontal, estimulando a reabsorção do osso alveolar. Ainda que todas as MMPs tenham importância na resposta imune, a MMP-8 é a única proteinase com capacidade de fragmentar os colágenos tipo I e III, importantes na manutenção da estrutura dos dentes. Assim, quanto maior a concentração de MMP-8, pior o prognóstico da DP. O processo inflamatório do periodonto resulta em aumento das concentrações da PCR e de outros mediadores como o fibrinogênio, gerando uma resposta sistêmica (OLIVEIRA *et al.*, 2010). A DP também é capaz de influenciar a ocorrência e a gravidade de algumas doenças sistêmicas, como as doenças cardiovasculares (DCVs) (MATTILA *et al.*, 1989).

A hipótese do envolvimento da periodontite em doenças sistêmicas (VIEIRA *et al.*, 2010) fundamenta-se na entrada de bactérias e seus produtos na circulação sanguínea e na secreção de mediadores da resposta inflamatória, como citocinas e proteínas da fase aguda (KINANE, 2001).

Em condições fisiológicas há equilíbrio entre a microbiota oral e a vigilância imune local, com satisfatória tolerabilidade e sem resposta inflamatória expressiva. Entretanto, após a colonização por um determinado patógeno, interrompe-se a homeostase tecidual. Com a progressão da periodontite, aumentam os níveis sanguíneos de marcadores inflamatórios como IL-6, PCR, fibrinogênio e TNF α . As citocinas modulam processos inflamatórios e atuam como uma primeira onda de respostas contra os patógenos, todas com efeito pleiotrópico no recrutamento linfocitário e na destruição tecidual. Estudos recentes evidenciam que a regulação desordenada das citocinas acelera a periodontite e a expressão dessas citocinas e seus receptores influencia o fenótipo da perda óssea alveolar (LINS *et al.*, 2007).

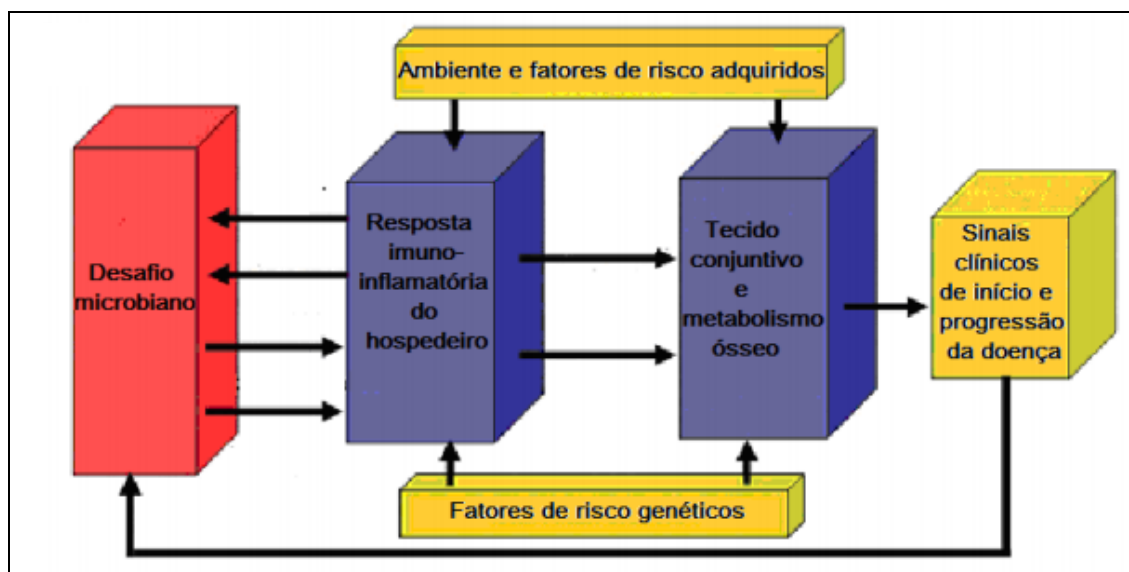
O processo inflamatório depende de múltiplos fatores internos e externos. Fatores de risco controláveis incluem o hábito de fumar, o estresse, a higiene oral precária e visitas infrequentes ao odontólogo. Dentre os fatores de risco não controláveis enumeram-se hereditariedade, doenças sistêmicas e idade. O componente genético não causa a doença, mas torna os pacientes mais suscetíveis ao início ou a uma evolução mais grave da patologia periodontal. O estresse também contribui para o aumento da incidência da DP por facilitar uma condição de

resistência aos glicocorticoides e aumento da produção de interleucina-1 (IL-1), IL-6 e TNF- α (SOCRANSKY *et al.*, 2005).

O processo inflamatório gengival envolve a liberação de mediadores químicos que desencadeiam alterações no plexo microvascular (arteríolas, capilares e vênulas) caracterizadas por aumento do fluxo sanguíneo local, com vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Ao mesmo tempo, fatores quimiotáticos de origem microbiana, ou de sistemas do hospedeiro, estimulam a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e nos leucócitos e favorecem a adesão das células inflamatórias à parede vascular, com migração para o meio extravascular e desenvolvimento do exsudato inflamatório. À medida que o depósito do biofilme bacteriano sobre o dente cresce e adquire estrutura mais complexa, acentuam-se os fenômenos inflamatórios e aumenta o volume do exsudato inflamatório (LINDHE *et al.*, 2005; OFFENBACHER *et al.*, 1996) (Figura 3).

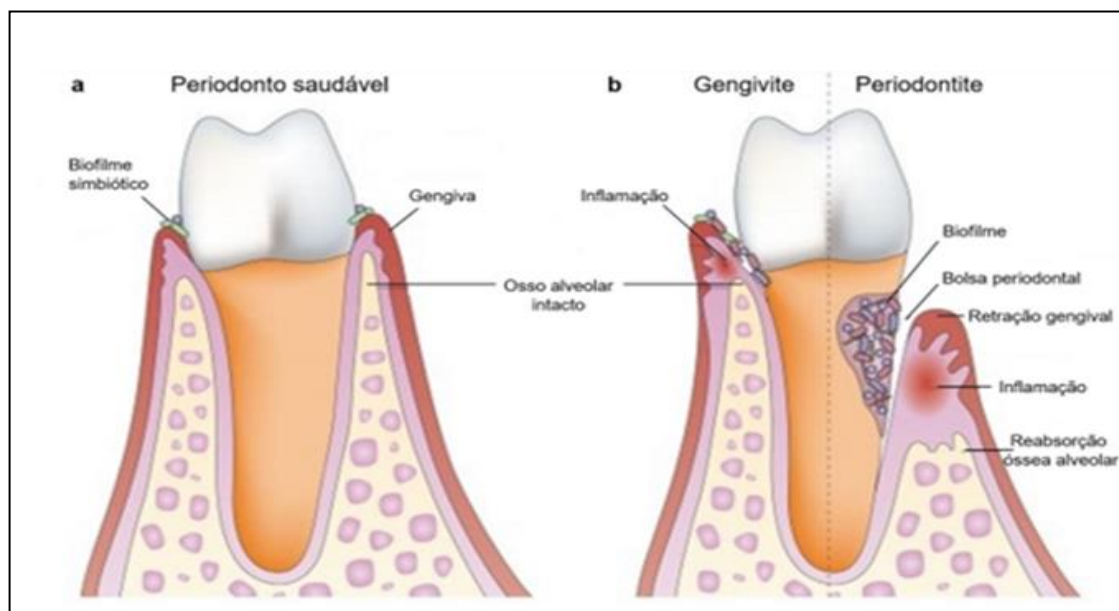
Os estágios iniciais e precoces da DP são subclínicos, porém, ao final desse estágio precoce, as alterações inflamatórias começam a ser observadas ao exame clínico periodontal, com presença de discreto edema e aumento do fluxo do fluido gengival. Sem a remoção do biofilme dental, o depósito persiste e a doença entra no terceiro estágio, denominado lesão gengival estabelecida (gengivite). Observa-se, então, a intensificação da inflamação e o predomínio de linfócitos, plasmócitos e macrófagos no exsudato inflamatório (LINDHE *et al.*, 2005; OFFENBACHER *et al.*, 1996) exteriorizados por evidências clínicas e histológicas de grande destruição do tecido gengival. É o momento da vermelhidão e tumefação, onde mesmo a leve sondagem da margem da gengiva pode provocar sangramento dos tecidos moles (SOCRANSKY *et al.*, 2005). O estágio final desse processo é conhecido como lesão avançada (a periodontite propriamente dita), caracterizado tanto pela contaminação do cemento radicular, como pela presença de bolsa periodontal, reabsorção óssea da crista alveolar e destruição do ligamento periodontal. O estágio avançado da DP está associado a danos inflamatórios e imunopatológicos teciduais. À medida que aumenta a gravidade da DP, nota-se também o aumento da mobilidade do elemento dental, podendo culminar na perda do dente (SOCRANSKY *et al.*, 2005) (Figura 4).

Figura 3 – Apresentação conceitual da doença periodontal



Nota: Modelo demonstrando fatores que contribuem para a patogênese da periodontite
 Fonte: Adaptada de KORNMAN, 2008.

Figura 4 – Evolução da doença periodontal



Legenda: (a) Periodonto saudável; (b) Periodontite.
 Nota: Ilustração da progressão da lesão periodontal.
 Fonte: Adaptada de HAJISHENGALLIS, 2015.

Os pesquisadores atribuíram à IL-1 β , a responsabilidade pela reabsorção óssea verificada na periodontite. Essa destruição do tecido conjuntivo e a reabsorção do osso alveolar conduzem aos sinais clínicos da DP, com a perda óssea e a perda de inserção clínica (QUEIROZ *et al.*, 2008; OFFENBACHER *et al.*, 1996). Nas formas clínicas mais graves da DP observa-se um microambiente propício ao crescimento de micróbios anaeróbios, patógenos também capazes de invadir os tecidos periodontais, principalmente nas bolsas profundas (SOCRANSKY *et al.*, 2005).

A reação inflamatória periodontal participa ativamente na eliminação do agente etiológico, num esforço de restabelecer a homeostase dos tecidos (LINDHE *et al.*, 2005; OFFENBACHER *et al.*, 1996). A susceptibilidade do hospedeiro é um dos fatores fundamentais a considerar. Um hospedeiro suscetível é apresenta alguma alteração local ou sistêmica que o torna mais vulnerável a manifestar alterações periodontais. Vários fatores de risco responsáveis pelo aumento dessa susceptibilidade têm sido sugeridos e amplamente estudados na literatura, porém somente alguns possuem relação causal, como diabetes mellitus (DM) e tabagismo (SALVI *et al.*, 1997). Condições mencionadas, como dieta, higiene oral, fatores genéticos, estresse e osteoporose são indicadores de risco para DP destrutiva (PERUZZO *et al.*, 2004). Determinadas condições como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e síndrome metabólica (SM) não necessariamente desencadeiam a DP, mas têm potencial de alterar seu curso (ALMEIDA *et al.*, 2006; GONZÁLEZ-NAVARRO *et al.* 2020; SANZ *et al.*, 2018).

A relação entre PD, HAS e DCVs é principalmente mediada pelas vias inflamatórias, como apontam estudos observacionais (ACCARINI *et al.*, 2016). Em estudo prospectivo com 18 anos de acompanhamento, Beck *et al.* (2000) verificaram que nos pacientes sem doença sistêmica a DP precedeu o desenvolvimento de doença isquêmica do miocárdio, reforçando a influência de uma patologia sobre a outra. Segundo os autores, quanto maior a perda de inserção e, portanto, maior a gravidade da DP, maior foi a correlação com a doença isquêmica do coração (BECK *et al.*, 2000; MATILLA *et al.*, 1989).

1.3 Inflamação e disfunção endotelial

A resposta inflamatória é um conjunto de reações programadas para proteger o organismo em caso de agressão (lesão/infecção) e desempenha papel importante na vasculatura, por meio de efeitos diretos e indiretos (SOCRANSKY *et al.*, 2005). A resposta inflamatória a um agente agressor reflete-se através de diversos componentes (MEDZHITOV, 2010):

- a) indutores inflamatórios exógenos: PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos) fatores de virulência e indutores alérgenos não microbianos, irritantes e compostos tóxicos;
- b) indutores inflamatórios endógenos: DAMPs (padrões moleculares associados ao perigo) produtos derivados de células, tecidos, plasma e matriz extracelular;
- c) sensores que detectam os indutores inflamatórios, incluindo receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) ou outros sensores como inflamassomas (NLRP3 é o mais estudado em aterosclerose);
- d) mediadores inflamatórios induzidos por sensores: aminas vasoativas e peptídeos, fragmentos de componentes do complemento, mediadores lipídicos, enzimas proteolíticas, quimiocinas e citocinas; e
- e) tecidos-alvo afetados pelos mediadores inflamatórios.

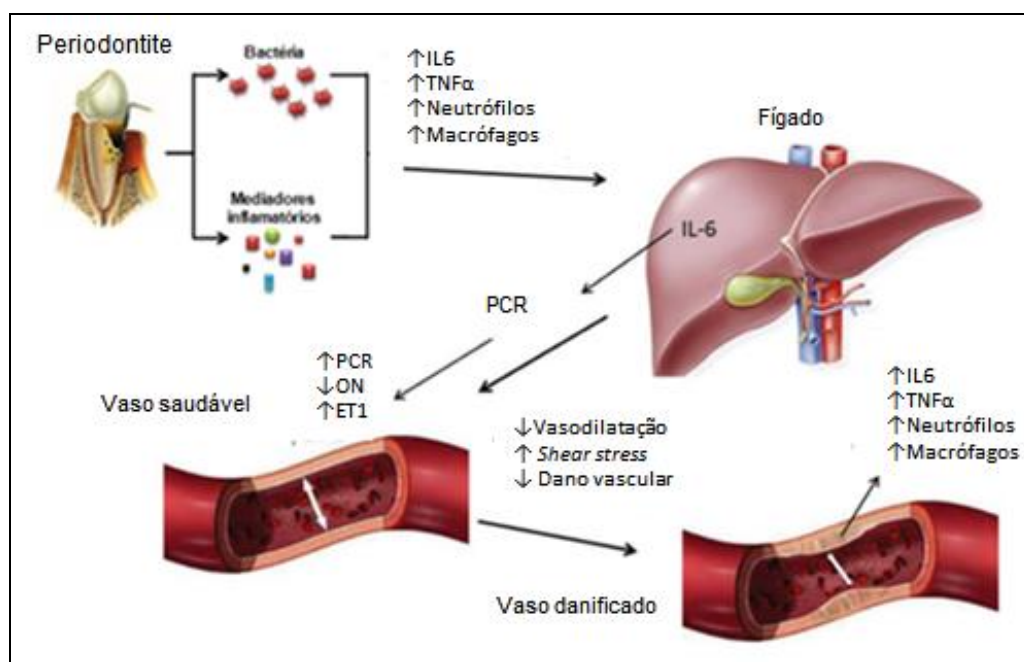
O endotélio é uma camada única de células localizada na interface entre o sangue e a parede vascular (SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE *et al.*, 2013). Tecido altamente especializado responsável pela manutenção da homeostase vascular (VANHOUTTE, 2009) tem como principais funções a regulação do tônus vascular, a manutenção da fluidez do sangue, o controle da adesão de leucócitos, da proliferação de células musculares lisas e da agregação plaquetária (GRIENDLING; FITZGERALD, 2003). Fisiologicamente, o endotélio desempenha papel protetor do vaso sanguíneo. Estímulos fisiológicos, como o “*shear stress*” – estresse de cisalhamento, exercido pelo fluxo sanguíneo sobre as células endoteliais, estimulam

a secreção basal de óxido nítrico (ON), mantendo o vaso sanguíneo em um estado constante de vasodilatação (ANDROULAKIS *et al.*, 2009). O ON participa ativamente de muitas das funções exercidas pelo endotélio intacto e, em conjunto com a PGI-2, exerce potente efeito antiaterogênico, prevenindo a adesão e a agregação plaquetária (SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE, 2013). Com múltiplas funções endócrinas, autócrinas e parácrinas, responde pela regulação de mediadores vasoativos em resposta a estímulos físicos e bioquímicos. Além de garantir maior biodisponibilidade do ON e consequente vasodilatação, o endotélio saudável responde pela manutenção de baixo nível de estresse oxidativo e de inflamação, refletidos por baixas concentrações de proteína C reativa (PCR) citocinas inflamatórias e expressão reduzida de moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e a E-selectina (VANHOUTTE, 2009). O endotélio saudável apresenta fenotipo anticoagulante caracterizado por níveis reduzidos de fatores protrombóticos como o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) o fator von Willebrand e a P-selectina (BURGER; TOUYZ, 2012). O ON é sintetizado pela enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) em resposta ao incremento do fluxo sanguíneo. Potente vasodilatador endógeno, o ON inibe a agregação plaquetária, a proliferação e migração de células da musculatura lisa (CML) para a camada subendotelial, a expressão das moléculas de adesão celular e a adesão de leucócitos à superfície endotelial (GRIENDLING; FITZGERALD, 2003). A prostaciclina, o fator hiperpolarizante derivado do endotélio e o peptídeo natriurético tipo-C também são vasodilatadores produzidos pelo endotélio. Dentre os agentes vasoconstritores, incluem-se endotelina-1 (ET-1), angiotensina II (Ang II), tromboxano A2 e as espécies reativas de oxigênio (EROs). Os moduladores inflamatórios incluem a ICAM-1, a VCAM-1, a E-selectina e o fator nuclear Kappa-B (NF-kB), que por sua vez participam da modulação da homeostase vascular. O fator tecidual, o fator von Willebrand, o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e o fibrinogênio são outros moduladores que participam desse processo (BURGER; TOUYZ, 2012). O endotélio também contribui para a mitogênese, a angiogênese, a permeabilidade vascular e o equilíbrio de fluidos (SAFFI *et al.*, 2015).

A periodontite é um estado inflamatório de baixo grau associado à resposta sistêmica do hospedeiro (MOURA *et al.* 2010). O aumento da inflamação aumenta o estresse oxidativo e a expressão de mediadores inflamatórios (LEONG *et al.*, 2014).

Há aumento na síntese de células, citocinas e proteínas pró-inflamatórias, como neutrófilos, monócitos, IL-6, TNF- α e PCR. A IL-6 e o TNF- α , são liberados pelo endotélio e estimulam a expressão de moléculas de adesão responsáveis pela atração, rolamento e migração de monócitos para a camada íntima arterial, onde se convertem em macrófagos. O aumento da síntese de IL-6 pelos macrófagos sinaliza a síntese de PCR pelo fígado. A PCR provoca um “*down regulation*” na atividade da eNOS, diminuindo assim a disponibilidade de ON, e aumenta a concentração de ET-1 com conseqüente inibição do processo de vasodilatação dependente do endotélio (GHIADONI *et al.*, 1998; MACHADO *et al.*, 2014). O aumento do estresse de cisalhamento decorrente de um estado de vasoconstrição acarreta maiores danos ao vaso sanguíneo, facilitando a aterogênese e a trombogênese (ACCARINI; GODOY, 2016) (Figura 5).

Figura 5 – Etiologia do processo inflamatório gerado pela periodontite



Fonte: Adaptada de TEIXEIRA, 2014.

A disfunção endotelial (DE) traduz um desequilíbrio na produção endotelial de mediadores que regulam o tônus vascular, a agregação plaquetária, a coagulação e a fibrinólise. O endotélio lesado e ativado apresenta fenótipo vasoconstritor, proinflamatório, procoagulante e indutor de alto estresse oxidativo com redução nas concentrações intravasculares de ON (VANHOUTTE *et al.*, 2009) e aumento na produção de EROs. Por esta condição a disfunção endotelial integra a fisiopatologia

da HAS, além de ser considerada a etapa inicial da aterosclerose (BURGER; TOUYZ, 2012).

1.4 Citocinas Pró-Inflamatórias

Masada *et al.* (1990) quantificaram a presença das citocinas pró-inflamatórias no fluido gengival de pacientes com DP. Foram obtidas amostras em sítios com inflamação gengival, perda de inserção e evidência radiográfica de reabsorção óssea na periodontite avançada, não tratada. Os resultados revelaram a presença de interleucina-1 α (IL-1 α) e IL-1 β em todas as amostras obtidas. O tratamento efetivo da DP resultou em redução quase total dos níveis de IL-1 α . Os autores constataram uma produção local de IL-1 em quantidade suficiente para atuar como mediador da inflamação tecidual e reabsorção óssea na DP (MASADA *et al.*, 1990).

Em 1997, Salvi *et al.* mensuraram os tipos e concentrações de citocinas nos fluidos gengivais de pacientes com periodontite grave e documentaram aumento significativo de IL-1 β , prostaglandina E2 (PGE2), IL-2, interferon gama (IFN- γ) e baixos níveis de interleucina-4 (IL-4) e interleucina-12 (IL-12). Ao comparar as concentrações de citocinas na periodontite agressiva e na crônica, não encontraram diferenças significativas nas expressões dessas substâncias, mas admitiram a possibilidade de haver diferentes concentrações de citocinas nos estágios iniciais da PD, já que o material coletado foi de sítios com doença em estado avançado.

Alman *et al.* (2013), demonstraram associação entre aumento dos níveis de marcadores inflamatórios e progressão da calcificação em artérias coronárias de adultos. Diversos estudos sobre os marcadores inflamatórios e suas relações com a doença cardiovascular têm sido desenvolvidos num esforço de explorar mais a fundo os mecanismos de disfunção endotelial (D'AIUTO *et al.*, 2013; JOSHIPURA *et al.*, 2004).

Ainda existem lacunas na compreensão de como as citocinas inflamatórias medeiam a remodelação cardíaca e se estas representam uma causa ou consequência da progressão da doença. Acredita-se que as citocinas modulem a remodelação miocárdica, com hipertrofia e apoptose de miócitos, redução da

contratilidade, aumento da fibrose e outros fatores estruturais adversos (DICK *et al.*, 2016).

A inflamação parece desempenhar papel crítico em todos os estágios do processo da aterosclerose, desde a estria gordurosa até o evento coronariano agudo. A estria lipídica caracteriza-se pelo infiltrado de macrófagos e linfócitos T. Os macrófagos e linfócitos ativados liberam uma variedade de mediadores inflamatórios como citocinas, moléculas de adesão e metaloproteinases. Daí resultam maior recrutamento de células inflamatórias, migração e proliferação de células endoteliais, agregação plaquetária e liberação de radicais livres (DE NARDIN *et al.*, 2001). Este processo culmina na formação da placa aterosclerótica. Outras evidências do componente inflamatório na aterosclerose derivam de estudos epidemiológicos que documentaram a relação entre o nível de PCR e o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) (RIDKER *et al.*, 1998). A trombose, subsequente à rotura da placa e exposição do interior trombogênico ao sangue circulante, é fator crucial em eventos agudos como o IAM com elevação do segmento S-T. Em estudos prospectivos, níveis elevados de fibrinogênio, fator von Willebrand e inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) associam-se ao maior risco de IAM na população geral (REIS *et al.*, 2003).

Em modelos experimentais a ativação imunoinflamatória, com níveis elevados de citocinas (TNF- α , IL1 e IL6) na circulação e no músculo cardíaco de indivíduos associaram-se ao avanço da disfunção ventricular (MURPHY *et al.*, 2020). A ação crônica das citocinas sobre o sistema cardiovascular provoca disfunção endotelial, progressão da inflamação, geração de radicais livres, desacoplamento do estímulo beta-adrenérgico e perda gradativa de massa muscular (ANGELI *et al.*, 2003). Diante deste cenário torna-se imperativo compreender melhor o papel da IL-6, IL-1, TNF- α e da PCR.

As citocinas são proteínas solúveis que transferem informações de uma célula à outra. Mais de 200 citocinas já foram identificadas, incluindo as interleucinas (ILs), fatores de crescimento, quimiocinas e interferons. A forma como se organizam influencia a complexa rede de processos inflamatórios e nas doenças periodontais (D'AIUTO *et al.*, 2004). As citocinas circulam geralmente ligadas a outras proteínas como autoanticorpos, fragmentos de receptores e α 2-macroglobulina.

As interleucinas pertencem a uma família que engloba cerca de 37 subgrupos, sendo as mais estudadas as IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-18. Ligam-se a

receptores específicos e participam na comunicação entre vários tipos de células. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é produzido principalmente por macrófagos, células T ativadas, células musculares lisas e células endoteliais. Não só promove disfunção endotelial, alteração da expressão de metaloproteinases e angiogênese, como também amplifica a produção de outras citocinas da matriz extracelular (D'AIUTO *et al.*, 2013). As MMPs compreendem uma família de 22 endopeptidases envolvidas na remodelação tecidual e na degradação da maioria das proteínas da matriz extracelular, como colágeno, elastina e proteoglicanos. São consideradas mediadoras da destruição tecidual e correlacionam-se fortemente à doença periodontal (KOROMANTZOS *et al.*, 2012).

1.4.1 Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica, que desempenha uma variedade de funções com efeitos imunes celulares e humorais relacionados à inflamação, defesa do hospedeiro e injúria tecidual. Tem funções de quimiotaxia e mitogênese para as células musculares lisas (Ikeda *et al.*, 1992). É mediadora central da produção de proteínas da fase aguda da inflamação nos hepatócitos, como a PCR, o fibrinogênio e ainda regula a expressão de outras citocinas como IL-1 e TNF- α (Gomes *et al.*, 2009). Níveis elevados desta citocina podem predizer morbidade em pessoas saudáveis: Em estudo realizado em seres humanos, níveis elevados de IL-6 apresentavam valor preditivo de risco para eventos cardiovasculares até duas vezes maior que níveis considerados normais (Ridker *et al.*, 1998). A IL-6 é produzida e secretada por células endoteliais, CML, monócitos e macrófagos (Campos, 2013) e pode contribuir para o desenvolvimento da lesão aterosclerótica por seu efeito parácrino, autócrino e endócrino.

1.4.2 Interleucina-1 (IL-1)

Monócitos e macrófagos são a principal fonte de IL-1, principalmente IL-1 β . Esta citocina pode exercer ações diretas ou através de mediadores. Suas atividades biológicas incluem a estimulação de células CD4 e ativação de linfócitos B, neutrófilos, monócitos/macrófagos, aumentando as atividades quimiotáticas e fagocitárias. Estimula a adesão de leucócitos, aumenta a expressão das moléculas de adesão pelas células endoteliais, inibe a proliferação das células endoteliais e aumenta a atividade de coagulação. A IL-1 compartilha com o TNF a função de estimular os hepatócitos a produzirem proteínas de fase aguda de inflamação. Atua no hipotálamo como pirógeno endógeno e ainda origina uma alça de inibição da sua própria produção (Campos, 2013).

1.4.3 Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória sintetizada principalmente por monócitos, macrófagos, linfócitos T e B e tem como principal efeito fisiológico a promoção da resposta imune. É considerado o principal modulador da produção de citocinas inflamatórias (PARAMESWARAN *et al.*, 2010). Determina alterações endoteliais representadas principalmente por perda da função antitrombótica, atividade quimiotática e o estímulo ao metabolismo oxidativo de fagócitos. Esta citocina estimula a produção de IL-6, indutora da síntese de proteínas de fase aguda pelo hepatócito. Além disso, TNF- α estimula a transdução de sinal de mediadores lipídicos tais como prostanoídes e fator ativador de plaquetas (VYKOUKAL *et al.*, 2011). A interação do TNF- α com receptores de células endoteliais vasculares promove aumento na permeabilidade vascular. Uma vez expresso, liga-se a receptores específicos transmembrana e ativa diferentes cascatas de sinalização envolvidas em múltiplas respostas biológicas (BARBOSA *et al.* 2011). A interação do TNF- α com a placa ateromatosa resulta em deposição e ativação de elementos celulares na parede dos vasos e possivelmente acelera a progressão da aterosclerose (LAIMER *et al.*, 2002). Alguns membros de sua família relacionados a

processos inflamatórios e respostas imunológicas estão envolvidos no processo de reabsorção óssea, o que sugere uma participação na patogênese da doença periodontal (PAGE, 2001). O TNF- α foi encontrado em altas concentrações no fluido crevicular gengival de indivíduos com periodontite (ROSSOMANDO *et al.*, 1990; HIROSE *et al.*, 2001). Como mencionado anteriormente, o fluido crevicular resulta da interação entre o biofilme bacteriano aderido à superfície do dente e as células do tecido periodontal. É uma complexa mistura de substâncias derivadas do soro sanguíneo, leucócitos, células estruturais do periodonto e microrganismos bucais (CHAMPAGNE *et al.*, 2003).

Evidências experimentais, epidemiológicas e estudos clínicos multicêntricos aleatorizados com testes de agentes farmacológicos têm ajudado a desvendar o papel de processos inflamatórios na gênese, progressão e instabilização da placa aterosclerótica (WATERS; DAVID, 2020). Antagonistas do TNF- α já são amplamente empregados no tratamento da artrite reumatoide (AR) com evidências de efeito favorável sobre os fatores de risco cardiovascular e marcadores da aterosclerose, como função endotelial e espessura mediointimal das carótidas (DEL PORTO *et al.* 2000; GRIENGLING *et al.*, 2000; POPA *et al.*, 2009; SHINOZAKI *et al.*, 2000).

1.4.4 Proteína C reativa (PCR)

A PCR é uma proteína de fase aguda, sintetizada pelo fígado e regulada predominantemente pela IL-6, TNF- α e IL-1. Embora o fígado seja a principal fonte de PCR, os adipócitos e as células da musculatura lisa vascular também a sintetizam. Seus níveis séricos aumentam em resposta a infecções ou a processo inflamatório agudo. Elevações modestas dos níveis de PCR estão também presentes em processos inflamatórios como a aterosclerose. Seus níveis triplicam em pacientes sob risco de desenvolver doença vascular periférica (TEIXEIRA *et al.*, 2014). Segundo vários autores, a PCR têm sido apontada como fator preditor de eventos cardiovasculares e incluída no rol de fatores agravantes de risco. Como preditora de doença vascular, a PCR tem grande participação no favorecimento do estado proinflamatório, atuando na “down regulation” da eNOs e conseqüente redução da liberação de ON (VERMA *et al.*, 2002a). Quando presente em níveis

elevados, a PCR também é capaz de inibir a angiogênese em situações de isquemia crônica (VERMA *et al.*, 2002b). A PCR não é apenas um marcador inflamatório de aterosclerose e eventos coronarianos, mas também um mediador de doença em função de sua contribuição na formação da lesão, na rotura da placa e nos mecanismos de trombose coronariana (LIBBY; RIDKER, 2006). A PCR ainda é um marcador inflamatório preditor de IAM, acidente vascular cerebral (AVC), doença vascular obstrutiva periférica e morte súbita cardíaca tanto em prevenção primária como secundária. Acrescenta valor prognóstico ao escore de Framingham, à síndrome metabólica, ao perfil lipídico, à HAS com ou sem a presença de aterosclerose subclínica. A PCR tem sido apontada como um mediador da associação entre a periodontite e diversas doenças sistêmicas (BECK *et al.*, 2005). De acordo com trabalho de Noack *et al.*, (2001) o aumento nos níveis de PCR em pacientes com periodontite depende da gravidade da doença. Segundo os autores, a correlação entre PCR e doença periodontal pode representar uma possível via subjacente na associação entre a doença periodontal e o maior risco observado de DCV. Níveis séricos de PCR de até 1,0 mg/dl, entre 1,0 e 3,0 mg/dl e acima de 3,0 mg/dl caracterizam, respectivamente, baixo, moderado e alto risco cardiovascular (TSIMIKAS *et al.*, 2006).

1.5 Periodontite e hipertensão arterial

A HAS é a mais prevalente de todas as DCVs acometendo aproximadamente 40% dos adultos a partir dos 25 anos de idade. Estima-se que em todo o mundo a HAS seja diretamente responsável por cerca de 12,8% das mortes (BARROSO *et al.*, 2021). Não obstante sua alta prevalência, importância como fator de risco para DCV e conexões fisiopatológicas com o processo inflamatório crônico, poucos estudos avaliaram a relação da HAS com a DP (AGUILERA *et al.*, 2020).

A HAS é uma condição clínica multifatorial, caracterizada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg (BARROSO *et al.*, 2021). A pressão arterial (PA) é o produto do débito cardíaco (DC) pela resistência vascular sistêmica (RVS): $PA = DC \times RVS$. Sobre cada um destes elementos atua uma multiplicidade de complexos

mecanismos hemodinâmicos, neurais, hormonais e bioquímicos, tanto na esfera sistêmica como no microambiente tecidual. A extensa rede arteriolar, determinante primário da resistência vascular sistêmica, representa uma barreira protetora à delicada estrutura capilar; e anormalidades na interação entre estes dois territórios podem influenciar a gênese da HAS (KAISER, 2011).

O risco cardiovascular aumenta de forma progressiva e linear com a elevação da pressão arterial a partir de 115/75 mmHg (BARROSO *et al.*, 2021). Em face dessas duas condições interrelacionadas, e altamente prevalentes na população, a avaliação periodontal poderia ser útil para refinar a avaliação do risco cardiovascular em hipertensos.

A existência de associação significativa entre sangramento gengival e valores mais elevados de PA foi documentada numa amostra de 2839 indivíduos (BUHLIN *et al.*, 2002) e desde então tem crescido o interesse neste tema. É sabido que, em hipertensos, ocorre proliferação da camada íntima e da camada elástica com redução do lúmen dos vasos que alimentam a membrana periodontal (PAIZAN *et al.*, 2009). Também foi demonstrado que o aumento da PAS e da massa ventricular esquerda (MVE) é proporcional à gravidade da DP, sendo preditor independente para desenvolvimento de periodontite moderada a grave. (PAIZAN *et al.*, 2014; VIDAL *et al.*, 2013). Estudos experimentais sugerem que a HAS pode afetar o metabolismo ósseo e a vascularização local, interferindo no processo de agressão-defesa nos tecidos de suporte, e conseqüente agravamento da DP (LI XIN *et al.*, 2017). Estudos mais recentes documentaram PAS e PAD mais altas em portadores de periodontite em comparação a controles sem periodontite (AGUILERA *et al.*, 2020). O mecanismo subjacente ligando à hipertensão arterial à DP é especulativo. Admite-se que a resposta inflamatória de baixo grau e a disfunção endotelial induzidas pela periodontite possam favorecer a elevação da PA (LEONG *et al.*, 2014) com implicações potenciais para o controle dos níveis pressóricos e para o desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo (LIRA-JUNIOR *et al.*, 2014). A proximidade anatômica do periodonto com a corrente sanguínea pode facilitar a ocorrência de bacteremia e a disseminação sistêmica de produtos bacterianos, complementos e imunocomplexos indutores de lesão vascular e aterosclerose. Por sua vez, o processo aterosclerótico pode causar aumento da resistência ao fluxo sanguíneo local e, conseqüentemente, aumento da pressão arterial, em apoio à relação entre DP e HAS (ANDROULAKIS *et al.*, 2009). Outro importante mecanismo

de suporte à relação entre HAS e DP é a disfunção endotelial. Como já descrito, é bem conhecida a relação entre o processo inflamatório gerado pela periodontite e a disfunção endotelial que antecede a formação de placas ateromatosas. É também possível uma interação entre DP, HAS e o processo inflamatório subjacente, gerando interferência na função endotelial, com potenciais implicações para o controle da pressão arterial e para o desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo (PAIZAN *et al.*, 2009).

1.6 Função ventricular esquerda

A função ventricular determina o prognóstico das doenças cardiovasculares. Indivíduos com disfunção diastólica e fração de ejeção (FE) preservada também apresentam evolução desfavorável, tal qual pacientes com FE deprimida (REDFIELD, 2016). A função ventricular, sistólica e diastólica, responde aos mecanismos que regulam a contratilidade miocárdica, determinados pela conformação helicoidal do coração que gera os movimentos de torção e contra-torção (BUCKBERG, 2002.). Ambas as funções estão intimamente interligadas, trabalhando o miocárdio durante o ciclo cardíaco de forma contínua e ininterrupta. Identifica-se como função miocárdica normal aquela que mantém o débito cardíaco adequado em todas as condições de atividade, mantendo as pressões de enchimento e esvaziamento das cavidades dentro de limites normais, conforme a idade do indivíduo e as condições fisiológicas as quais está habituado. Desta forma, as condições de normalidade diferem entre jovens, idosos, sedentários e não sedentários.

Alterações na parede vascular associadas à hipertensão arterial interferem com a pós-carga através do aumento na velocidade de reflexão da onda de pulso da parede arterial dos grandes vasos. O consequente aumento da impedância à ejeção do sangue pelo VE ocasiona alentecimento do relaxamento ventricular e hipertrofia miocárdica (TSUJINO *et al.*, 2006). A massa ventricular esquerda é um preditor independente estabelecido de doença cardiovascular (ANGELI *et al.*, 2003). A função vascular arterial colabora de forma importante para as anormalidades diastólicas. A hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

também contribui para a disfunção diastólica (DD) não somente por meio do desenvolvimento de hipertensão arterial, mas também pela piora do relaxamento ventricular, hipertrofia ventricular, fibrose e remodelamento vascular (FLESCH *et al.*, 1997). A DD é consequência de anormalidades no relaxamento e/ou rigidez da câmara ventricular, cuja progressão aumenta a contribuição da contração atrial no enchimento telediastólico do ventrículo esquerdo. Nas formas mais avançadas de DD, ocorre aumento da pressão média atrial esquerda, hipertensão venocapilar pulmonar, elevação da pressão sistólica da artéria pulmonar e redução da reserva diastólica, causadas principalmente por mudanças na regulação do cálcio, das proteínas do citoesqueleto, da matriz extracelular, hipertrofia dos miócitos e fibrose intersticial (WEBER, 1997).

A Inflamação desempenha papel importante no desenvolvimento de alterações estruturais cardíacas e associada a fibrose, contribui para a evolução da disfunção ventricular. No miocárdio, a inflamação perivascular precede a fibrose reativa, que é uma determinante de prognóstico adverso com efeito no transporte de oxigênio no miocárdio, na rigidez tecidual (FLESCH *et al.*, 1997) e constitui fator de risco para arritmias cardíacas. A maior consequência da resposta fibro-inflamatória é a disfunção ventricular, passível de diagnóstico por ecocardiograma uni e bidimensional color Doppler (ECO).

A função diastólica do ventrículo esquerdo pode ser avaliada por vários métodos, dentre os quais se destaca a imagem por Doppler tecidual. No entanto, a imagem depende de angulação do transdutor, é afetada pelas condições de carga e suscetível ao *tethering* do miocárdio. A ecocardiografia com *speckle tracking* também pode medir os índices baseados em deformação para avaliar a função diastólica e tem menos limitações do que a imagem do Doppler tecidual, principalmente quando a fração de ejeção (FE) está preservada. Assim, o *strain* longitudinal global (SLG) pode ser útil para reclassificar os pacientes com disfunção diastólica.

Doenças crônicas, com atividade inflamatória constante, associam-se a maior risco de desfechos cardiovasculares e a DP se encaixa neste contexto na medida em que preenche os dois quesitos (HUMPHREY *et al.* 2008). À relação entre DP e algumas doenças sistêmicas inicialmente proposta em 1996 por Steven Offenbacher, seguiram-se estudos mais recentes que exploraram a relação com HAS e doença Arterial Coronariana (DAC) (MONSARRAT *et al.*, 2016). Dentre as

doenças inflamatórias, a artrite reumatóide representa uma situação emblemática, onde a doença cardiovascular responde por 40 a 50% das mortes (DEL RINCÓN *et al.*, 2014). Portadores desta doença podem ter disfunção sistólica do ventrículo esquerdo detectada por técnica de *speckle tracking* mesmo com fração de ejeção preservada (FINE *et al.*, 2014; SITIA *et al.*, 2012). Da mesma forma, doenças inflamatórias intestinais como a doença de Crohn podem associar-se a disfunção subclínica do ventrículo esquerdo (KIVRAK *et al.*, 2016). Entretanto, não apenas enfermidades com elevada atividade inflamatória, mas também situações associadas a processos inflamatórios mais sutis parecem comprometer a função sistólica do ventrículo esquerdo antes mesmo de sua identificação pelos clássicos métodos ecocardiográficos. Diminuição do *strain* longitudinal sem comprometimento da fração de ejeção já foi identificada por *speckle tracking* em esteatohepatite não alcoólica (KARABAY, 2014), síndrome metabólica (ALMEIDA *et al.*, 2014; TADIC *et al.*, 2014), hipertensão arterial (HAMID *et al.*, 2014), diabetes mellitus (MOCHIZUKI *et al.*, 2015), insuficiência renal crônica (SULEMANE *et al.*, 2017) e psoríase (SIEN *et al.*, 2016). Um estudo transversal recentemente publicado demonstrou associação entre deterioração na medida do strain longitudinal e da função diastólica em diabéticos acometidos por periodontite grave, quando comparados aos controles (WANG *et al.*, 2019). Trata-se da primeira publicação abordando esta modalidade de inflamação subclínica e seu impacto na função ventricular, porém não envolveu pacientes com HAS. Todas estas situações caracterizam-se por atividade inflamatória subclínica persistente.

Existe uma associação positiva entre DP e DCV na literatura (ACCARINI; GODOY, 2016). A patogênese da doença aterosclerótica com conseqüente desenvolvimento de doenças do sistema cardiovascular está associada à inflamação e a disfunção endotelial, com maior risco de doença arterial coronariana (DAC) (CHISTIYAKOV *et al.*, 2016; SAFFI *et al.*, 2015; SCANNAPIECO *et al.*, 2003) AVC (Bahekar *et al.*, 2007; Lockhart *et al.*, 2012;) e em menor frequência, doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) (JANKET *et al.* 2003; YANG *et al.*, 2019).

Por refletir condições mórbidas de alta incidência e prevalência, sujeitas a modificação evolutiva na dependência de atividade inflamatória, a associação entre DP e DCV requer melhor compreensão através de estudos mecanísticos, observacionais e de intervenções. Até o presente momento não se conhecem, tanto em hipertensos como em normotensos, estudos destinados a avaliar a associação

entre periodontite e disfunção ventricular esquerda subclínica, sendo tão somente descritas associações entre aumento da massa ventricular em hipertensos e DP (ANGELI *et al.*, 2003).

1.7 Inflamação e Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca, uma doença crônica de alta prevalência, representa a maior causa de internações por DCV no Brasil. (ALBANESI, 2005; OLIVEIRA *et al.*, 2020). A IC traduz a incapacidade do coração em prover débito cardíaco (DC) suficiente para satisfazer as demandas do organismo (BRUTSAERT, 2003) seja com fração de ejeção preservada (FE) ou não (AKIYAMA, 2012). A IC é uma síndrome clínica de débito cardíaco comprometido e/ou pressões de enchimento elevadas em repouso ou com esforço. Embora causada por anormalidade na estrutura e/ou função cardíaca, fatores extracardíacos, como inflamação sistêmica, desempenham papel no seu desenvolvimento, progressão e resultados (WOHLFORD *et al.*, 2020; WANG *et al.* 2020).

Em modelos experimentais, a ativação imunoinflamatória com níveis elevados de citocinas (TNF- α , IL1 e IL6) na circulação e no músculo cardíaco, está associada ao avanço da disfunção ventricular (MURPHY *et al.*, 2020). A ação crônica das citocinas sobre o sistema cardiovascular promove, além da progressão da inflamação, disfunção endotelial, geração de radicais livres, desacoplamento do estímulo beta-adrenérgico e perda gradativa de massa muscular (ANGELI *et al.*, 2003).

A HAS causa alterações subclínicas na estrutura e função do ventrículo que resultam em disfunção diastólica, por sua vez, preditora de insuficiência cardíaca no longo prazo (LADEIRAS *et al.*, 2018). Embora tanto a DP quanto a DCV tenham manifestações clássicas de inflamação e compartilhem vários fatores de risco (dislipidemia, DM, HAS) (GONZÁLVEZ *et al.*, 2007), ainda não foi possível estabelecer entre elas um elo causal.

A IC traz o conceito de “inflamação estéril”, iniciada por DAMPs. Essas moléculas derivadas do hospedeiro indicam dano celular e modulam alterações miocárdicas irreversíveis como fibrose, apoptose e hipertrofia. (BRACEY *et al.*, 2013;

KAWAGUCHI *et al.*, 2011). Fontes de estresse oxidativo como isquemia transitória, baixa perfusão miocárdica e lesão por reperfusão levam à produção de EROs e subprodutos do nitrogênio, poderosos DAMPs associados à remodelação ventricular (ESLICK *et al.*, 2009; Campos *et al.*, 2013) que uma vez detectados pelos miócitos e células imunes, levam a inflamação estéril acelerada (Otani, 2009; Vaduganathan, 2013). A resposta inflamatória amplifica a produção de DAMPs, numa alça de *feedback* positivo que acelera a progressão da IC (TABAS *et al.*, 2013).

DAMPs são ativadores do inflamassoma NLRP3, “maquinaria” macromolecular capaz de detectar sinais de perigo e desencadear uma resposta inflamatória responsável pela ativação e liberação de IL-1 β e IL-18. A IL-1 β é um fator cardiodepressor e a IL-18 medeia a disfunção cardíaca induzida por IL-1. O Inflamassoma NLRP3 no fibroblasto do miocárdio é o sensor inicial de DAMPs após lesão miocárdica, e é o principal responsável pelo início da resposta inflamatória no tecido cardíaco lesado (TABAS *et al.*, 2013). Secundariamente a lesão isquêmica do miocárdio, os fibroblastos ativam o inflamassoma via EROs e efluxo de potássio. Diante da hipóxia, os fibroblastos desenvolvem um fenotipo inflamatório e profibrótico, levando ao aumento das citocinas, infiltração de células inflamatórias, transdiferenciação de fibroblastos em miofibroblastos, com conseqüente aumento da produção de colágeno (MANN, 2015). Os leucócitos recrutados também contêm inflamassomas que liberam IL-1 β e IL-18, propagando ainda mais a resposta inflamatória.

Pacientes com IC apresentam em comum uma correlação entre citocinas pró-inflamatórias séricas elevadas e resultados clínicos adversos relacionados à gravidade e ao prognóstico da doença (TORRE-AMIONE *et al.*, 1996). A magnitude na elevação de citocinas pró-inflamatórias na IC crônica é significativamente menor que a observada em doenças autoimunes ou infecções agudas, sugerindo que a inflamação crônica de baixo grau pode contribuir importantemente para a manutenção ou deterioração clínica desses pacientes (SURBATOVIC *et al.*, 2015; SELAAS *et al.*, 2015).

O endotélio vascular, com suas múltiplas funções, também contribui para regular a função cardíaca (BRUTSAERT, 2012). Em adultos com IC, a gravidade da disfunção endotelial está relacionada à DD (BRUTSAERT, 2012) aumento do risco cardiovascular, eventos cardiovasculares e óbito (ANDERSON, 2006). Há diversos possíveis mecanismos pelos quais a disfunção endotelial pode contribuir para

cardiopatia (TAVARES *et al.*, 2017). Alterações na disponibilidade de ON derivado do endotélio contribuem para uma resposta vasodilatadora anormal a estímulos fisiológicos (DUTRA, 2006) tanto na circulação coronária quanto na periférica (BAUERSACHS, 2008) A disfunção endotelial aliada ao enrijecimento arterial, ao aumento da pressão sistólica ventricular e ao déficit de relaxamento ventricular podem resultar em sensibilidade aumentada a mudanças na pós-carga e na pré-carga (HAYWOOD, 1996). A inflamação endotelial tem sido apontada como mecanismo adicional capaz de promover inflamação e fibrose do miocárdio, aumento do estresse oxidativo e alterações na função dos cardiomiócitos (BILLINGSLEY *et al.*, 2020; DUTRA, 2006).

A ação das citocinas sobre o sistema cardiovascular está bem assentada em bases experimentais que demonstram promoção de inflamação, disfunção endotelial, coagulação intravascular, desacoplamento do estímulo beta-adrenérgico, geração de radicais livres, perda gradativa de massa muscular e intolerância ao exercício, dentre outros efeitos (ADAMOPOULOS *et al.*, 2001; BECK *et al.*, 2005). Pesquisadores descreveram em modelos experimentais de falência cardíaca as principais ações das citocinas em culturas de células miocárdicas (ADAMOPOULOS *et al.*, 2001; LEVINE *et al.*, 1990; MANN, 2002). As citocinas promovem lesão tóxica direta sobre os cardiomiócitos, estimulando a apoptose e a hipertrofia cardiomiocitária. Também a musculatura esquelética sofre a ação de citocinas, por estímulo direto de apoptose e necrose das miofibrilas, ação direta sobre o metabolismo do cálcio intramiofibrilar, promoção de disfunção endotelial, síntese de moléculas de adesão e proteínas da fase aguda (ADAMOPOULOS *et al.*, 2001).

Uma sucessão de evidências aponta para um estado progressivo e repetitivo de ativação imunoinflamatória associado ao avanço da disfunção ventricular, com intensa liberação e ativação na corrente sanguínea de citocinas, complemento, autoanticorpos e moléculas de adesão (MANN, 2002).

A possível associação entre periodontite e doença cardiovascular se assenta no fato de que as proteínas inflamatórias e as bactérias presentes no tecido periodontal penetram na corrente sanguínea, causando diversos efeitos no sistema cardiovascular. (DE NARDIN *et al.*, 2001).

Não há documentação de relação causal entre periodontite e insuficiência cardíaca (FRÖHLICH *et al.*, 2016). Registram-se apenas algumas associações, como a maior prevalência de insuficiência cardíaca em pacientes com altos títulos

de anticorpos para um patógeno da cavidade oral (AOYAMA *et al.*, 2019) e a associação, em estudo observacional prospectivo, entre maior taxa de edentulismo e risco de insuficiência cardíaca, com diminuição deste risco associado a melhor higiene oral (HALASZ *et al.*, 2020).

1.8 **Strain** miocárdico por *speckle tracking*

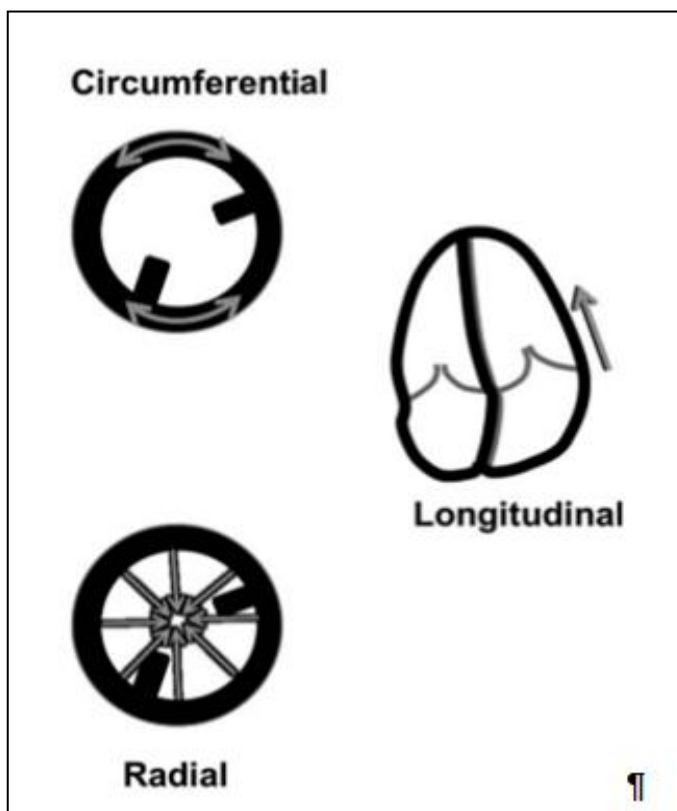
Ao longo dos anos a ecocardiografia tem sido utilizada em larga escala na avaliação cardíaca, graças à natureza dinâmica na interpretação da mecânica miocárdica. A função contrátil do VE depende principalmente de duas grandes camadas miocárdicas: as fibras da parede média, orientadas de modo circunferencial e as fibras subendocárdicas e epicárdicas, alinhadas longitudinalmente da ponta para base, com disposição em dupla hélice. Essa distribuição permite o mecanismo de torção e destorção do ventrículo esquerdo respectivamente durante sístole e diástole (SENGUPTA *et al.*, 2008)

Na última década, com o surgimento de novas técnicas em constante aperfeiçoamento, com ampla disponibilidade, além do alto valor prognóstico, tem sido possível obter análises mais detalhadas e sensíveis, capazes de identificar mais precocemente patologias miocárdicas (SALEMI, 2019). Neste contexto destaca-se o *strain* miocárdico através de ecocardiografia *speckle tracking* (REISNER *et al.*, 2004). Esta técnica tem por base o princípio segundo o qual marcas acústicas estáveis são criadas a partir da interação das ondas do ultrassom com o miocárdio. A expressão destas marcas na imagem do miocárdio são os chamados *speckles*, cujo deslocamento pode ser seguido através do ciclo cardíaco. Esta movimentação é analisada por algoritmos que permitem avaliar a deformação do tecido miocárdico (ALMEIDA *et al.*, 2013). A tecnologia do *speckle tracking* usada para a análise de deformação miocárdica (*strain*) e da taxa de deformação miocárdica (*strain rate*) é objeto de vários estudos científicos que descrevem a mecânica miocárdica (BLESSBERGUER, 2010; GEYER *et al.*, 2010). O *software* é desenvolvido de modo a detectar a variação da distância (deformidade) entre os *speckles* numa área de interesse previamente definida, que corresponderá ao valor do *strain*. Os termos *strain* longitudinal global (SLG), *strain* circunferencial global (SCG) ou *strain* radial

global (SRG) se referem à média longitudinal, circunferencial e radial de todos os segmentos avaliados nestes três domínios (ABDUCH, 2014; TRESSINO *et al.*, 2020)

Para melhor compreensão da análise de deformação miocárdica a partir das curvas geradas pelo ecocardiograma bidimensional com *speckle tracking* (2DSTE), tome-se como exemplo a conformação da banda miocárdica. A banda miocárdica forma duas curvaturas – uma basal e outra apical. A curvatura basal é orientada transversalmente e a apical obliquamente. As fibras oblíquas que se curvam no ápice têm um segmento descendente (a partir dos anéis aórtico e pulmonar) com fibras que se curvam no sentido horário e um segmento ascendente que se curva no sentido anti-horário. (ABDUCH *et al.*, 2014). As fibras transversais que formam a curvatura basal envolvem os segmentos ascendente e descendente englobando os dois terços superiores, mas poupando o terço inferior ou apical (Figura 6).

Figura 6 – Diferentes medidas de deformação miocárdica: *strain* longitudinal, radial e circunferencial



Fonte: Adaptada de NARANG *et al.*, 2018.

Este método perde acurácia em caso de má qualidade das imagens, sobretudo nas patologias dependentes de variações de segmento a segmento, ou

quando a visualização de um ou mais segmentos consecutivos está prejudicada. A imagem de qualidade é condição indispensável para a confiabilidade do método e esta é uma das limitações mais comuns na prática diária, onde um percentual significativo de pacientes é afetado por obesidade, patologias pulmonares ou outras condições que limitam a aquisição de boas imagens. Alterações mais sutis na deformidade miocárdica ocorrem precocemente e são muitas vezes indetectáveis por avaliações qualitativas e quantitativas tradicionais (POTTER *et al.*, 2018). Dentre os três subtipos de *strain*, o SLG tem-se mostrado o parâmetro mais sensível de deformidade e de detecção precoce de disfunção miocárdica (BARBERATO *et al.*, 2019). Sua leitura é realizada *off line*, sobre imagens bidimensionais previamente adquiridas, com *frame rates* entre 40 – 80 *frames* por segundo. *Frame rate* é a frequência na qual imagens consecutivas chamadas de quadros aparecem em uma tela, ou seja, é a “frequência de quadros” (ABDUCH, 2014). Em geral utilizam-se softwares de leitura de diferentes marcas, cada um capacitado especificamente para as imagens adquiridas em máquinas de suas respectivas empresas. Este fato é considerado um grande limitador do método, pois dificulta a reprodução e o compartilhamento dos dados adquiridos entre diferentes marcas (MONDILLO *et al.*, 2011).

As evidências coletadas na última década mostraram que o SLG é mais sensível à disfunção ventricular esquerda do que a FE e fornece informações prognósticas adicionais. A tecnologia é validada, reproduzível e amplamente disponível. O SLG foi proposto como o teste de escolha nas diretrizes para monitoramento da cardiotoxicidade assintomática relacionada à quimioterapia (MELO *et al.*, 2019). Também tem o potencial de melhorar a estratificação de risco, redefinir os critérios de classificação da doença e determinar o tratamento na disfunção ventricular esquerda assintomática resultante de uma variedade de etiologias (TRESSINO *et al.*, 2020) O SLG fornece dados importantes na avaliação da insuficiência cardíaca, bem como na avaliação de doenças cardíacas valvulares (POTTER *et al.*, 2018).

Estudos têm sido feitos para avaliar a ampla utilização do *strain* por *speckle tracking* e sua potencial fonte de informação em diversas patologias sistêmicas cujo acometimento também se estende ao aparelho cardiovascular (GIOVANNI *et al.*, 2017). Tem-se comprovado seu forte valor preditivo sobre diversos desfechos como

morte, reinfarto e hospitalizações por insuficiência cardíaca e confirmado seu importante papel no contexto da avaliação cardíaca (YU, 2016).

De acordo com os planos ortogonais são três as modalidades de *strain* obtidos com o 2DSTE: O *strain* global radial (SRG) se refere ao espessamento da parede miocárdica durante o movimento para o interior do ventrículo. Como a espessura miocárdica aumenta durante o movimento para o interior do ventrículo na sístole, o valor é expresso como um número positivo. O *strain* global longitudinal (SLG) se refere à deformação ao longo do comprimento do miocárdio durante a sístole enquanto a base se move predominantemente em direção ao ápice. Como o perímetro do VE diminui durante a sístole em estado normal, seu valor é negativo. O *strain* global circunferencial (SCG) mede a mudança de comprimento ao longo do perímetro circular ou circunferencial e o valor também é negativo (TRESSINO *et al.*, 2020).

2 JUSTIFICATIVA

As doenças cardiovasculares são atualmente a principal causa de morte no mundo. Estudos epidemiológicos sugerem associação entre infecção periodontal e maior risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A ativação do processo inflamatório na periodontite desempenha importante papel em sua fisiopatologia, podendo representar o elo entre estas enfermidades. A doença periodontal grave é significativamente associada à exacerbação da disfunção diastólica e sistólica do VE em pacientes diabéticos. A hipertensão arterial é um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares e acredita-se que a resposta inflamatória de baixo grau e a disfunção endotelial induzidas pela periodontite possam favorecer a elevação da pressão arterial. A relação da periodontite com a inflamação e consequente disfunção endotelial já tem sido estudada, em especial utilizando-se biomarcadores e avaliação da dilatação fluxo mediada da artéria braquial. Entretanto, as associações com reatividade microvascular circulatória e alterações sutis da função ventricular esquerda requerem mais estudos. Uma linha de pesquisa desenvolvida em conjunto com a faculdade de odontologia da UERJ revelou associações entre periodontite crônica e hipertensão arterial resistente, doença renal crônica e alterações microvasculares em pacientes saudáveis. (BRITO *et al.*, 2012; LIRA *et al.*, 2014; VIDAL *et al.*, 2009;). O estudo da relação entre periodontite, hipertensão arterial e o desempenho cardíaco avaliado através de ecocardiografia *speckle tracking* ainda representa um campo a explorar.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a associação da periodontite crônica grave com a função ventricular esquerda avaliada por ecocardiografia *speckle tracking* em hipertensos e normotensos com fração de ejeção preservada, sem doença coronariana aparente.

3.2 Específicos

Os objetivos específicos são:

- a) avaliar a associação da periodontite crônica grave com a reatividade microvascular em hipertensos e normotensos;
- b) avaliar o comportamento dos marcadores inflamatórios em hipertensos e normotensos com periodontite grave;
- c) avaliar a associação da periodontite crônica grave com a função diastólica ventricular esquerda, por ecocardiografia transtorácica em hipertensos e normotensos; e
- d) avaliar a espessura da camada mediointimal das artérias carotídeas em pacientes hipertensos e normotensos com periodontite grave.

4 MÉTODOS

O estudo teve desenho transversal. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Registro CAAE: 46753215.5.0000.5259, parecer: 1.158.064) antes do início de sua realização. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes da inclusão no estudo (ANEXO A).

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) pertencente à Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), localizado no bairro de Vila Isabel. As disciplinas envolvidas foram a disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (CLINEX) da Faculdade de Ciências Médicas e a disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia da UERJ.

4.1 Casuística

Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os sexos, tanto hipertensos quanto normotensos. Os pacientes foram considerados hipertensos quando a PA sistólica e/ou diastólica ambulatorial era ≥ 140 e/ou ≥ 90 mmHg ou quando em uso de terapia anti-hipertensiva (BARROSO *et al.*, 2021).

4.1.1 Critérios de inclusão

Os participantes incluídos no estudo preencheram os seguintes critérios:

- a) idade entre 35 - 60 anos;
- b) presença de periodontite grave ou ausência de periodontite; e
- c) assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.1.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo:

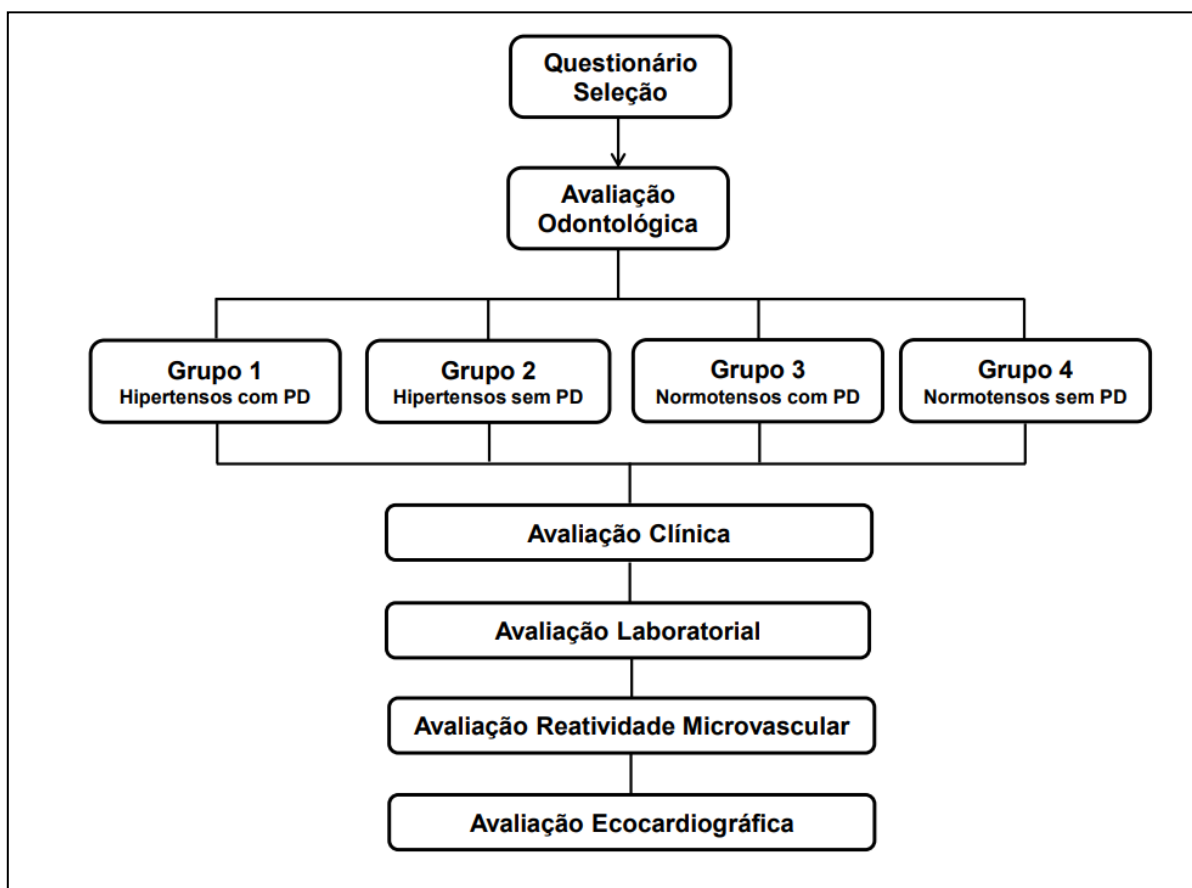
- a) portadores de periodontite leve ou moderada;
- b) indivíduos com menos de 6 dentes;
- c) tabagistas;
- d) portadores de diabetes mellitus (definido pela Sociedade Brasileira de Diabetes., 2009);
- e) indivíduos com histórico de insuficiência cardíaca, doença vascular periférica, IAM, AVC, insuficiência hepática, doença orovalvar, coronariopatia, hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ou taxa de filtração glomerular estimada menor que 60 mL/min/1,73m²;
- f) com história de qualquer antibioticoterapia nos últimos 6 meses;
- g) indivíduos com necessidade de profilaxia antimicrobiana;
- h) gestantes ou lactantes;
- i) indivíduos com janela inadequada para avaliação do *strain*.

4.2 **Desenho do Estudo**

Os pacientes foram convidados a participar do estudo na Clínica de Hipertensão (CLINEX) do HUPE, na Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia da UERJ, tendo sido esclarecidos os propósitos e principais características da pesquisa. Os que aceitaram participar, assinaram o TCLE, foram submetidos à avaliação preliminar através de entrevista abordando critérios de elegibilidade. Os pacientes elegíveis para o estudo foram submetidos inicialmente a avaliação odontológica por especialista treinada, para investigação da presença de periodontite grave. Os que apresentavam periodontite grave e aqueles que não apresentavam periodontite foram convidados a dar prosseguimento comparecendo ao laboratório da CLINEX, com 12 horas de jejum, para avaliação laboratorial,

antropométrica, da PA, da reatividade vascular e do ecocardiograma. Os participantes foram divididos em 4 grupos: Grupo 1- Hipertensos com Periodontite Crônica Grave; Grupo 2- Hipertensos sem Periodontite; Grupo 3- Normotensos com Periodontite Crônica Grave; e Grupo 4- Normotensos sem Periodontite (Figura 7).

Figura 7 – Desenho do estudo



Legenda: Periodontite (PD).

Fonte: A autora, 2021.

4.3 Avaliação Odontológica

O exame periodontal incluiu: índice de placa (IP), índice gengival (IG), profundidade de bolsa à sondagem (PBS), nível de inserção à sondagem (NIS) e sangramento à sondagem. Os índices de placa e gengival foram registrados em quatro sítios (vestibular-V, lingual-L, mesial-M e distal-D) de todos os dentes. PBS e NIS foram medidos em seis sítios por dente. Os pacientes com periodontite crônica

grave teriam de apresentar pelo menos 2 sítios com profundidade de bolsa à sondagem PBS \geq 6mm e nível de inserção à sondagem NIS \geq 6mm.

Na avaliação odontológica foi preenchido um questionário (ANEXO C) com as informações odontológicas relevantes. Foram avaliados todos os dentes naturais de acordo com os seguintes parâmetros:

- a) quantidade de dentes naturais e percentual de faces dentárias com placa bacteriana.
- b) índice de placa bacteriana medido em 4 faces dentárias (vestibular, mesial, lingual e distal).

Resultados possíveis:

- a) Zero => ausência de placa;
- b) Um => camada de placa na região cervical do dente, de difícil percepção visual, mas facilmente destacável com auxílio de um instrumento;
- c) Dois => camada espessa de placa na região cervical;
- d) Três=> camada espessa de placa cobrindo a maior parte da face do dente.

Para o diagnóstico de periodontite, as condições necessárias são:

- a) percentual de sítios com sangramento à sondagem. Foi feita a sondagem em seis sítios (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, disto-lingual, lingual, mésiolingual);
- b) profundidade de sondagem, que corresponde à distância medida pela sonda periodontal, quando sua ponta atinge o fundo da bolsa periodontal ou sulco gengival até a borda gengival. Sondagem em todos os dentes, em seis sítios dentários, conforme o protocolo de avaliação da OMS (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, disto-lingual, lingual, méso-lingual);

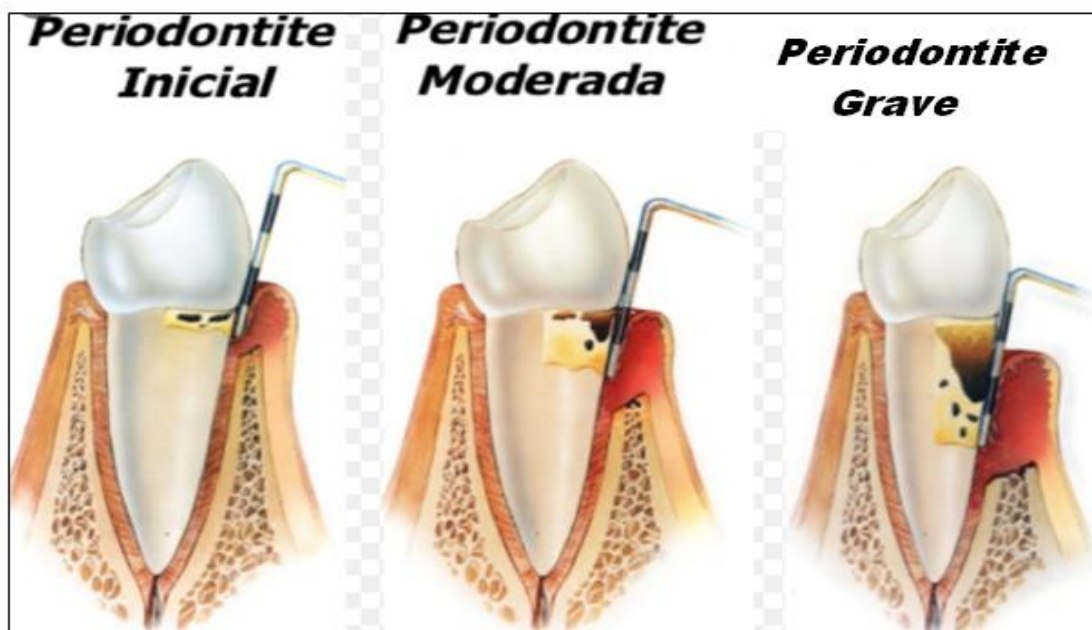
- c) perda de inserção periodontal, que é a distância medida pela sonda periodontal, quando sua ponta atinge o fundo da bolsa periodontal ou sulco gengival até a junção cimento-esmalte (área limítrofe entre os dois tecidos). Esse parâmetro é o mais importante para definição de doença periodontal. Sondagem em seis sítios (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, disto-lingual, lingual, mésiolingual);
- d) para as medições acima citadas, foi utilizada uma sonda manual tipo Williams, com graduações de 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9 e 10 mm, modelo PCPUNC156, da marca Hu-Friedy;
- e) de acordo com os valores obtidos, e considerando os critérios da Academia Americana de Periodontia (AAP) e do Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América, a doença periodontal foi classificada de acordo com os seguintes critérios: Critério da AAP/CDC. A Figura 8 mostra esquematicamente os três estágios da periodontite.

Periodontite Grave: dois ou mais sítios interproximais (em dentes diferentes) com perda de inserção clínica (PIC) ≥ 6 mm e um ou mais sítios com profundidade de bolsa à sondagem (PBS) ≥ 6 mm. Periodontite Moderada: Dois ou mais sítios interproximais (em dentes diferentes) com PIC ≥ 4 mm ou dois ou mais sítios interproximais com PBS ≥ 5 mm (SANZ; PAPANOU, 2019)

Periodontite Leve: alterações que não caracterizaram periodontite grave nem moderada.

O Índice PESA - *Periodontal Epithelial Surface Area* é a área total de exposição à periodontite por cada paciente, e foi calculado através da fórmula proposta por Hujoel (HUJOEL *et al.*, 2001), a partir da subtração dos valores da área de inserção perdida e da superfície de recessão ou crescimento gengival. De acordo com os autores, a área nos indivíduos com periodontite situa-se entre 8 e 20 cm². Para facilitar este cálculo, Nesse *et al.* (2008) construíram uma planilha no software Microsoft® Excel, disponível no Parsprototo.com (PARSPROTOTO, [20--]).

Figura 8 – Classificação da Periodontite



Fonte: Adaptada de PARSPROTOTO, [20--].

4.4 Avaliação das características demográficas, clínicas e do estilo de vida

Os indivíduos foram avaliados por questionário de saúde (ANEXO B) para identificação dos dados demográficos, do estilo de vida, sexo, etnia, idade, medicamentos em uso e tratamento periodontal anterior. A avaliação antropométrica foi realizada através das seguintes medidas: peso corporal e estatura. A mensuração do peso corporal (precisão de 0,1 kg) foi realizada em balança digital da marca Filizola. A estatura foi avaliada com o estadiômetro da balança digital com precisão de 0,5 cm. Para realização dessas medidas os pacientes estavam em jejum, descalços e vestindo roupas leves. O índice da massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela estatura (m^2).

4.5 Avaliação da pressão arterial

A pressão arterial foi avaliada através do método semiautomatizado oscilométrico por aparelho Microlife modelo BP3AC1-1PC, na posição sentada, após 10 minutos de repouso, com manguito apropriado, no braço não dominante. Pelo menos 3 aferições foram realizadas até se obter duas medidas consecutivas com diferença menor que 4 mmHg. O valor da pressão arterial de consultório utilizado foi a média dessas últimas duas medidas.

4.6 Exames Laboratoriais

Os participantes do estudo foram submetidos a coleta de sangue após 12 horas de jejum. Alíquotas de plasma e soro foram estocadas a -80°C .

Foram determinados os níveis séricos de colesterol total, colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicerídeos, creatinina, glicose, PCR ultrasensível (PCR-us), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

A glicose foi dosada pelo método enzimático hexoquinase. O colesterol total, o HDL-c e os triglicerídeos foram dosados pelo método colorimétrico enzimático. O LDL-c foi estimado por meio da fórmula de Friedewald *et al.* (1972). A creatinina foi determinada pelo método cinético de reação de Jaffé, com o equipamento Cobas integra 400 plus.

A concentração sérica da PCR-us foi determinada pelo método de imunonefelometria hipersensível.

A concentração plasmática das interleucinas (IL-6) foi determinada pelo método de ensaio enzimático quimioluminescência e a concentração do TNF- α foi medida pelo método de enzimoensaio.

4.7 Avaliação da reatividade microvascular

A reatividade microvascular cutânea foi avaliada por meio da técnica de *Laser Speckle Contrast Imaging* (Fluxometria LSCI – Laser Speckle por contraste de imagem) (Figura 9).. Esta técnica permite a avaliação não invasiva em tempo real de uma ampla área de tecido, com resolução espacial muito boa e excelente reprodutibilidade (HELLMANN *et al.*, 2015; ROUSSEAU *et al.*, 2011; ROUSTIT *et al.*, 2010). O equipamento utilizado foi o PeriCam PSI-NR (Perimed AB, Järfälla, Suécia) com comprimento de onda de 780 nm (Figura10). As variações no fluxo microvascular (dependentes e independentes do endotélio) foram avaliadas através da hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO).

Para esta avaliação os pacientes permaneceram 20min em repouso na posição supina, em ambiente com temperatura controlada ($23 \pm 1^{\circ}\text{C}$) e após jejum de 12h. Todos tomaram suas medicações habituais na manhã do teste. A oclusão arterial foi realizada no braço não dominante por meio da insuflação do manguito 50 mmHg acima da PAS por 3 minutos e posteriormente foi induzida a HRPO após a rápida deflação do manguito. O fluxo sanguíneo cutâneo foi avaliado no antebraço antes da oclusão arterial (período basal) e após a deflação do manguito. As imagens foram analisadas usando o software do fabricante (PIMSoft, Perimed, Järfälla, Sweden).

As medidas de fluxo microvascular cutâneo foram expressas em unidades arbitrárias de perfusão (UAP), de acordo com o consenso europeu (*European Laser Doppler User's Groups, London 1992*) (WILSON *et al.*, 1992). A razão entre os valores máximos em UAP e a pressão arterial média constituiu a Condutância Vascular Cutânea (CVC), expressa como unidades arbitrárias de perfusão por mmHg (UAP/mmHg). Os parâmetros utilizados para quantificar a resposta do fluxo após a oclusão arterial foram: (1) pico da hiperemia: valor máximo da CVC, (2) amplitude da resposta à hiperemia expressa como CVC no pico menos a CVC no período basal e (3) área de fluxo/tempo, conhecida como área sob a curva, ou em inglês *area under the curve* (AUC) método também validado, representativo da variação global de fluxo microvascular em resposta a vários estímulos.

Figura 9 – Equipamento: PeriCam PSI-NR



Fonte: Adaptada de DIAS; TIBIRIÇÁ,[20--].

Figura 10 – Sistema de Fluxometria laser speckle cutâneo - LSCI



Fonte: A autora, 2021.

4.8 Avaliação ecocardiográfica

O equipamento utilizado foi um ecocardiógrafo *Philips Affiniti 70*, com Doppler tecidual, ecocardiografia *speckle tracking* e software embutido para medida da espessura do complexo mediointimal carotídeo (Figura 11).

Figura 11 – Ecocardiógrafo Philips Affiniti 70



Nota: Aparelho de ecocardiograma com doppler colorido Philips Affinity 70.
Fonte: A autora, 2021.

Todos os exames foram realizados pelo mesmo profissional certificado, em conhecimento do diagnóstico de hipertensão arterial ou de periodontite.

Primeiramente foi realizado o duplex scan de artérias carótidas e vertebrais. A obtenção das imagens das carótidas comuns, distais, direita e esquerda prestou-se à medida semiautomática da espessura do complexo mediointimal. Como objetivo secundário, esta variável foi comparada entre os diferentes grupos de pacientes.

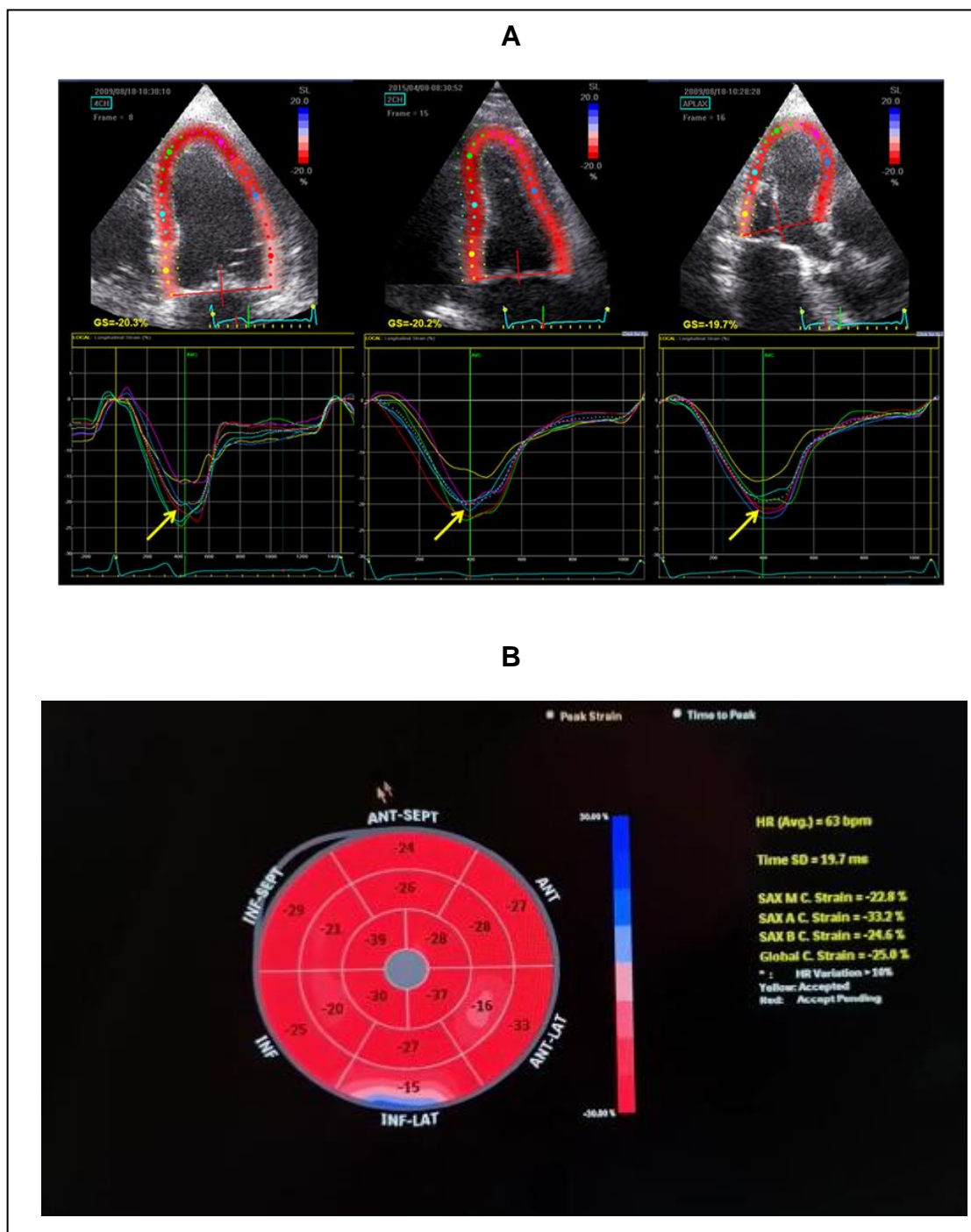
As seguintes variáveis foram coletadas e tabuladas para análise da ecocardiografia *speckle tracking*:

- a) diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo (VEs e VEd);
- b) espessuras diastólicas e sistólicas do septo (SIV) e parede posterior do VE (PPVE) avaliados pelo módulo M;
- c) fração de ejeção (FE) do VE avaliada pela fórmula de Teicholz;

- d) fração de ejeção (FE) do VE biplanar avaliada pela fórmula de Simpson;
- e) diâmetro da raiz aórtica medido pelo módulo M;
- f) diâmetro atrial esquerdo (AE) medido pelo módulo M durante a fase de pré-ejeção; Volume atrial esquerdo biplanar indexado para superfície corporal;
- g) índice de massa VE (IMVE);
- h) amplitudes da onda E e da onda A do enchimento VE;
- i) relação E/A medidas por Doppler pulsado do fluxo mitral;
- j) doppler tecidual septal e medial do VE;
- k) medida da relação E/e' septal e medial; e
- l) medidas obtidas por *speckle tracking* do VE: *strain* longitudinal global. (SLG).

O *Strain* longitudinal foi medido através da janela apical. Calculou-se o strain para cada um dos segmentos presentes nos cortes de 4 câmaras, 2 câmaras e 3 câmaras, tendo sido feita a média do valor de todos os segmentos para chegar ao cálculo do *strain* longitudinal global. Os valores de *strain* longitudinal avaliados nos 3 cortes apicais foram somados pela máquina e posteriormente divididos por 3 para cálculo da média (Figura 12).

Figura 12 – Análise do *Strain* Longitudinal Global em paciente do estudo



Legenda: A) Cálculo do *strain* longitudinal global: cortes de 4 câmaras, 2 câmaras e 3 câmaras ao ecocardiograma bidimensional; B) Cálculo do *strain* longitudinal global: projeção *bull's eye* ao ecocardiograma bidimensional.

Fonte: A autora, 2021

Todos os parâmetros de *strain* podem ser individualizados para cada segmento miocárdico ou podem ser expressos como *strain* global quando se obtém a média de todos os valores dos segmentos (ALMEIDA *et al.*, 2013). As fibras

longitudinais subendocárdicas são consideradas as mais frágeis em várias modalidades de doença, de tal modo que o *strain* longitudinal é mais precocemente alterado em relação aos *strains* circunferencial e radial (ABDUCH, 2014).

4.9 Análise Estatística

4.9.1 Cálculo Amostral

A variável principal deste estudo é a alteração no *strain* longitudinal global do VE em indivíduos com periodontite. No estudo PREVER (SANTOS *et al.*, 2019) o valor do SLG de pacientes hipertensos estágio I foi $-17,5 \pm 2,5\%$, enquanto no estudo conduzido por Wang *et al.* (2019) a diferença no *strain* longitudinal entre pacientes diabéticos sem e com periodontite foi de $\pm 1,5\%$. Portanto, para detectar uma diferença de magnitude de 1,5%, considerando um desvio padrão de 2,5% entre indivíduos com e sem periodontite, seriam necessários pelo menos 45 indivíduos em cada grupo para atingir 80% de poder, com alfa bicaudal de 0,05.

A apresentação das variáveis categóricas deu-se através do número absoluto e da frequência relativa. O teste de Shapiro-Wilk foi empregado para avaliar se as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal. As variáveis contínuas com distribuição normal e não normal foram expressas, respectivamente, como média aritmética \pm desvio padrão e mediana (intervalo interquartil).

A comparação das variáveis contínuas com distribuição normal e não normal entre os quatro grupos foram realizadas respectivamente através da análise de variância (ANOVA) e do teste de Kruskal-Wallis, complementadas pela análise *post-hoc* de Bonferroni. A apreciação estatística da comparação de proporções entre os grupos deu-se através do teste Qui-quadrado.

A análise de tendência para variáveis contínuas foi realizada com o teste de Jonckheere-Terpstra.

As comparações das variáveis contínuas, entre dois grupos de pacientes, foram realizadas com o teste t de *Student* não pareado para as variáveis com

distribuição normal e com o teste *Mann-Whitney* para as variáveis sem distribuição normal.

A análise de regressão logística, uni e multivariada, foi utilizada para avaliar a associação da presença de hipertensão e de periodontite com presença de alterações no *strain* longitudinal, realizando ajustes para fatores de confundimento.

As correlações entre variáveis com distribuição normal foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Pearson e aquelas com distribuição não normal pelo coeficiente de correlação de Spearman. Correlações parciais controladas para confundidores também foram utilizadas.

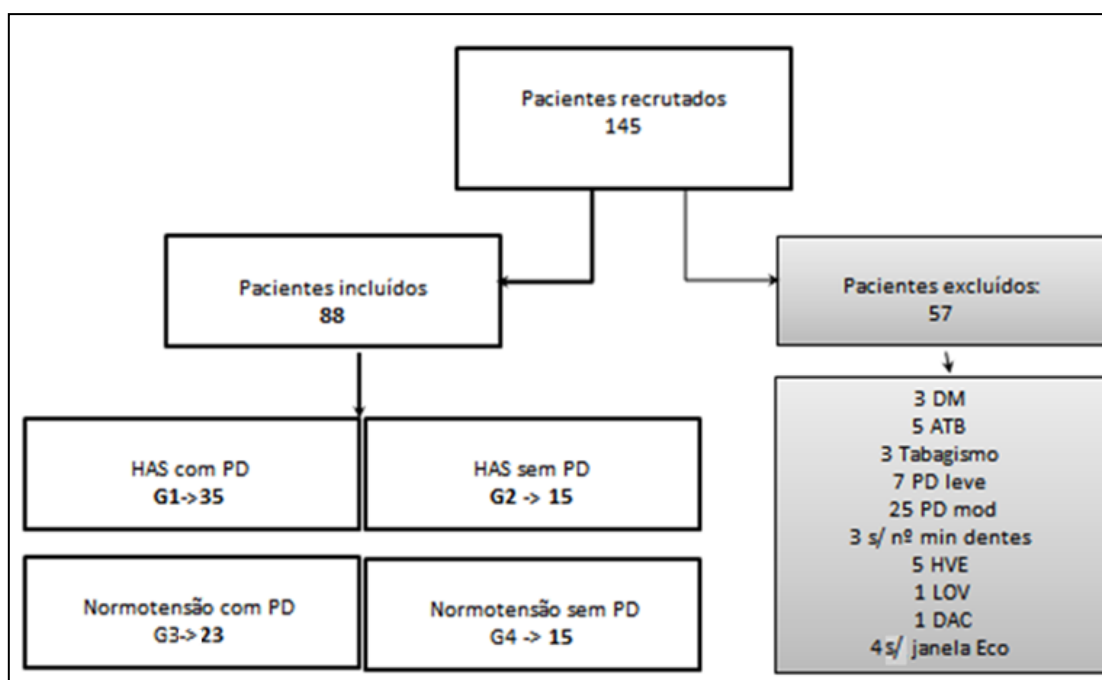
O nível de significância escolhido para rejeitar a hipótese nula foi de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada com os softwares STATA 12.0 e SPSS versão 22.

5 RESULTADOS

5.1 Características gerais da amostra

Foram avaliados 145 indivíduos de ambos os sexos, com faixa etária entre 35 - 60 anos, mas com a aplicação dos critérios de exclusão, a amostra final constituiu-se de 88 indivíduos. Os motivos para exclusão figuram na Figura 13 abaixo.

Figura 13 – Composição da amostra do estudo



Legenda: grupo (G); Diabetes Melitus (DM); antibiótico (ATB); periodontite (PD); moderada (Mod.); sem (s/); número (nº); mínimo (min); hipertrofia ventricular esquerda (HVE); lesão orovalvar (LOV); doença arterial coronariana (DAC); ecocardiograma (Eco).

Fonte: A autora, 2021.

Os participantes, cujas características principais encontram-se na Tabela 1, foram divididos em 4 Grupos (G). O grupo 1 (G1) foi composto de 35 hipertensos com periodontite; o grupo 2 (G2) abrangeu 15 hipertensos sem periodontite; no grupo 3 (G3) 23 normotensos com periodontite e no grupo 4 (G4) incluíram-se 15 normotensos sem periodontite.

Foram excluídas 57 pessoas, dentre as quais 11 durante o processo de seleção, conforme critérios previamente estabelecidos (diabetes mellitus, tabagismo, doença reumatológica, cardiovascular e uso de antibiótico nos últimos 6 meses antes da avaliação). Após a avaliação odontológica, outros 3 participantes foram excluídos por possuírem menos de 6 dentes e outros 32 por não preenchimento de critérios diagnósticos de periodontite grave. Após a realização do ecocardiograma houve mais 11 exclusões (4 indivíduos por janela inadequada para avaliação do *strain*, 5 devido à presença de HVE, 1 com doença orovalvar e 1 com sinais de coronariopatia prévia).

A média de idade foi de $49,94 \pm 7,32$ anos, tendo sido a idade mínima 35 anos e a máxima 60 anos. Eram do sexo feminino 37 participantes (43%) e 50 do sexo masculino (57%). Dos 88 indivíduos 34 eram de etnia não branca (38%) e 54 de etnia branca (62%).

A Tabela 1 mostra as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de hipertensão e periodontite. Variáveis com distribuição não normal são apresentadas com a mediana (intervalo interquartil): idade, estatura, pressão arterial (sistólica, diastólica e pressão de pulso), creatinina, glicose e triglicérides. Variáveis com distribuição normal são expressas em média \pm desvio padrão: peso corporal, índice de massa corporal, colesterol-LDL e HDL. A variável qualitativa nominal "sexo" é apresentada como valor absoluto e percentual. Não houve diferenças em relação a estas variáveis entre os 4 grupos analisados, à exceção da PA e do HDLc. Houve diferença estatisticamente significativa em relação às pressões arteriais sistólica ($p=0,004$), diastólica ($p=0,04$), média ($p=0,01$) e pressão de pulso ($p=0,02$) na comparação entre os quatro grupos. À análise das variáveis lipídicas, a única diferença significativa entre os grupos foi registrada para HDLc ($p=0,04$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de hipertensão e periodontite

Variáveis	Grupo 1 (n=35)	Grupo 2 (n=15)	Grupo 3 (n=23)	Grupo 4 (n=15)	p**
Idade (anos)	52 (48;57)	51 (49;57)	49 (40;55)	48 (44;55)	0,25
Sexo masculino (n;%)	16 (46%)	3 (20%)	9 (39%)	9 (60%)	0,15
Peso corporal (kg)	84,46 ± 14,35	78,15 ± 15,78	78,43 ± 20,51	81,19 ± 17,07	0,49
Estatura (m)	1,64 (1,58;1,75)	1,63 (1,58;1,73)	1,64 (1,56;1,76)	1,72 (1,63;1,78)	0,22
IMC (kg/m ²)	30,92 ± 3,84	28,32 ± 5,06	28,70 ± 6,58	27,65 ± 5,29	0,12
PA sistólica (mmHg)	136 (123;156)	136 (124;144)	125 (117;135) *	131 (108;136)	0,004
PA diastólica (mmHg)	82 (77;91)	79 (76;88)	79 (74;88) *	76 (72;82)	0,04
PP (mmHg)	53 (43;67,5)	48 (46;59)	47 (40;50) *	49 (40;57)	0,02
PA média (mmHg)	96 (94;115)	99 (93;106)	93 (88;102) *	95 (84;100) *	0,01
Glicose (mg/dL)	93 (88;102)	90,5 (88;106)	91,5 (88;98)	91 (91,8;94)	0,81
Creatinina (mg/dL)	0,74 (0,66;0,80)	0,89 (0,65;0,93)	0,73 (0,7;0,8)	0,88 (0,7;1)	0,21
Colesterol total (mg/dL)	200,31 ± 28,33	199,07 ± 36,75	182,78 ± 33,18	199,33 ± 29,87	0,18
HDL colesterol (mg/dL)	50,09 ± 10,61	60,33 ± 12,67	53,26 ± 14,46	48,27 ± 14,46	0,04
LDL colesterol (mg/dL)	120,71 ± 21,58	115,27 ± 35,67	106,65 ± 26,69	124,00 ± 26,03	0,16
Triglicerídeos (mg/dL)	119 (79;145)	117 (106;130)	117 (77;137)	117 (86;168)	0,76

Legenda: hipertensos com periodontite (Grupo 1); hipertensos sem periodontite (grupo 2); normotensos com periodontite (grupo 3); normotensos sem periodontite (grupo 4); índice de massa corporal (IMC); pressão arterial (PA); pressão de pulso(PP); colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDLc); colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDLc).

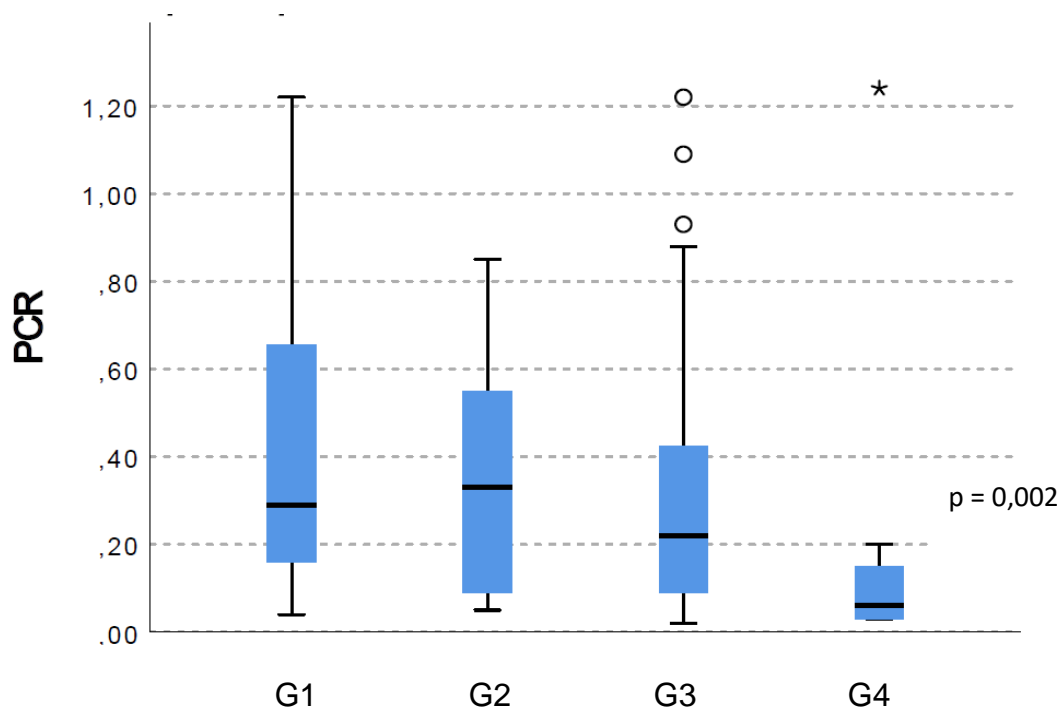
Nota: Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão. Variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). Variáveis categóricas expressas como valor absoluto e percentual. *p <0,05 vs. Grupo 1 (análise post-hoc de Bonferroni). ** p-valor: comparação entre os 4 grupos (análise de variância (ANOVA) para variáveis com distribuição normal e teste Kruskal-Wallis para variáveis com distribuição não normal).

Fonte: A autora, 2021.

Dentre os marcadores inflamatórios avaliados a PCR-us foi significativamente diferente entre os grupos ($p = 0,003$), tendo sido menor no G4 (grupo sem HAS e sem PD) em comparação com o G1 (grupo com HAS e com PD) ($p < 0,01$) (Tabela 2). No Gráfico 1 é possível observar uma tendência significativa na distribuição da concentração de PCR-us entre os grupos ($P = 0,002$). Adicionalmente, os pacientes com PD (G1 + G3) em comparação com os pacientes sem esta condição (G2 + G4) apresentaram valores significativamente mais elevados de PCR-us (mg/dL): 0,25 (0,15 – 0,63) vs. 0,11 (0,05 – 0,41); $p = 0,02$. A PCR-us (mg/dL) também foi maior no grupo de hipertensos (G1 + G2): 0,29 (0,15-0,61) quando comparados ao grupo de normotensos (G3 + G4): 0,15 (0,03-0,34); $p = 0,005$

A IL-6 e o TNF- α não apresentaram diferença estatisticamente significativa (Tabela 2).

Gráfico 1 – Concentração de proteína C reativa ultrasensível nos quatro grupos



Legenda: hipertensos com periodontite (G1); hipertensos sem periodontite (G2); normotensos com periodontite (G3); normotensos sem periodontite (G4).

Nota: Análise de tendência pelo teste de Jonckheere-Terpstra * $p < 0,002$.

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 2 – Concentração sérica de biomarcadores inflamatórios nos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de hipertensão e periodontite

Variáveis	Grupo 1 (n=35)	Grupo 2 (n=15)	Grupo 3 (n=23)	Grupo 4 (n=15)	p**
IL6 (pg/mL)	0,305(0,25-0,65)	0,32 (0,29-0,32)	0,32 (0,29-0,4)	0,29(0,29-0,38)	0,79
TNF- α (pg/mL)	0,29 (0,15-0,60)	0,29 (0,15-0,42)	0,22 (0,15-0,44)	0,18 (0,15-0,51)	0,77
PCR-us (mg/dL)	0,29 (0,16-0,68)	0,33 (0,09-0,55)	0,22 (0,07-0,37)	0,06 (0,03-0,15)*	0,003

Legenda: hipertensos com periodontite (Grupo 1); hipertensos sem periodontite (grupo 2); normotensos com periodontite (grupo 3); normotenso sem periodontite (grupo 4); fator de necrose tumoral- α (TNF- α).

Nota: Variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). *p <0,01 vs. Grupo 1 (análise post-hoc de Bonferroni). ** p-valor: comparação entre os 4 grupos (análise de variância (ANOVA) para variáveis com distribuição normal e teste Kruskal-Wallis para variáveis com distribuição não normal).

Fonte: A autora, 2021.

As medidas ecocardiográficas para indivíduos com diferentes condições periodontais são apresentadas na Tabela 3. Vale destacar a fração de ejeção preservada nos quatro grupos e ausência de diferenças significativas entre si, assim como ausência de diferenças nas dimensões atriais esquerdas. No grupo 4 (normotensos sem periodontite), a onda A ao Doppler pulsado mitral foi significativamente menor que no grupo 1 (hipertensos com periodontite) e a relação E/e' média, embora numericamente menor em relação a este mesmo grupo, não alcançou o critério mínimo de significância estatística.

Tabela 3 – Variáveis do Ecocardiograma dos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de hipertensão e periodontite

Variáveis	Grupo 1 (n=35)	Grupo 2 (n=15)	Grupo 3 (n=23)	Grupo 4 (n=15)	p**
Diâmetro Diastólico do VE (mm)	4,95 ± 0,56	5,05 ± 0,58	4,84 ± 0,60	4,85 ± 0,81	0,72
Diâmetro Sistólico do VE (mm)	2,9 (2,5-3,3)	2,9 (2,6-3,2)	2,9 (2,6-3,3)	3 (2,6-3,3)	0,99
Índice de massa do VE (g/m ²)	149,1 ± 41,44	158,42 ± 49,53	137,58 ± 40,51	144,34 ± 54,54	0,57
Septo Interventricular (mm)	0,88 ± 0,14	0,86 ± 0,11	0,83 ± 0,13	0,85 ± 0,11	0,69
Espessura da Parede Posterior do VE (mm)	0,81 ± 0,13	0,84 ± 0,15	0,81 ± 0,15	0,81 ± 0,12	0,88
Volume Diastólico Final do VE (mL)	Espessura do 88,19 ± 20,94	90,05 ± 21,37	77,28 ± 24,35	81,85 ± 23,84	0,37
Volume Sistólico Final do VE (mL)	58,82 ± 20,35	57,05 ± 16,80	50,85 ± 17,95	51,6 ± 15,00	0,61
Fração de Ejeção do VE por Simpson (%)	61,15 ± 5,44	60,7 ± 5,21	61,43 ± 6,15	64,02 ± 5,59	0,41
Volume indexado do AE (mL/m ²)	30,66 ± 5,44	35,59 ± 9,90	27,96 ± 8,46	29,41 ± 9,16	0,14
Velocidade da Onda E do fluxo mitral (cm/s)	80 (71,3-92)	85,3 (80,8-90)	80 (70,2-86)	69,4 (61,1-84,4)	0,08
Velocidade da Onda A do fluxo mitral (cm/s)	69 (56,6-78,6)	62 (58-75,8)	64 (48-70)	47,1(40,7-67,3) *	0,04
Relação onda E/ onda A do fluxo mitral	1,3 (1,1-1,48)	1,205 (1,05-1,4)	1,32 (1,15-1,62)	1,38(1,07-1,63)	0,81
Duração da Onda A (cm/s)	142,3 ± 20,97	144,11 ± 8,59	140,67 ± 12,42	136,67 ± 15,26	0,76
Velocidade da onda e´ do anel mitral septal (cm/s)	8,8 ± 2,31	7,47 ± 1,25	9,32 ± 2,26	8,52 ± 1,92	0,17
Velocidade da onda e´ do anel mitral lateral (cm/s)	9,74 ± 2,63	8,85 ± 2,67	9,69 ± 2,28	10,72 ± 2,42	0,27
Relação E/e´ lateral (cm/s)	8,79 ± 2,19	7,74 ± 2,25	9,28 ± 2,09	8,36 ± 2,08	0,21
Relação E/e´ septal (cm/s)	9,56 ± 3,05	10,06 ± 2,66	8,29 ± 2,90	8,87 ± 2,59	0,29
Relação E/e´ média (cm/s)	7,86 ± 2,37	9,27 ± 3,13	7,36 ± 2,69	6,61 ± 2,06	0,05

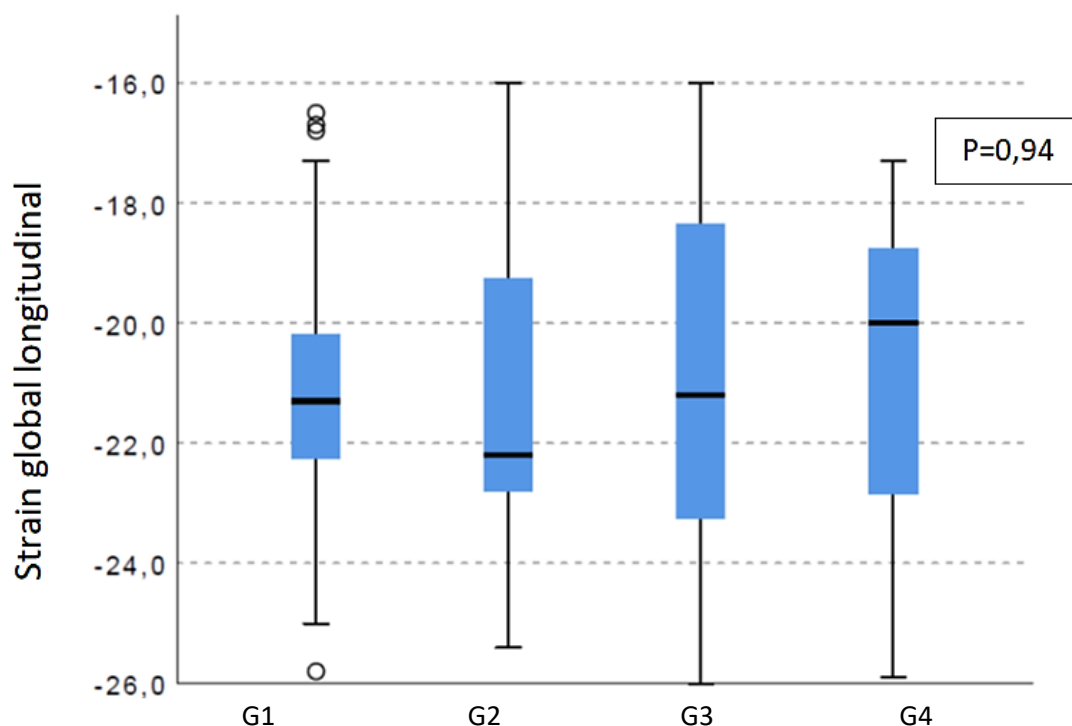
Legenda: hipertensos com periodontite (Grupo1); hipertensos sem periodontite (Grupo 2); normotensos com periodontite (Grupo 3); normotensos sem periodontite (Grupo 4); átrio esquerdo (AE); ventrículo esquerdo (VE).

Nota: Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão. Variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). *p <0,05 vs. Grupo 1 (análise post-hoc de Bonferroni) ** p-valor: comparação entre os 4 grupos (análise de variância (ANOVA) para variáveis com distribuição normal e teste Kruskal-Wallis para variáveis com distribuição não normal).

Fonte: A autora, 2021.

Os valores para SLG não diferiram significativamente entre os grupos e, portanto, não foi evidenciada a presença de disfunção ventricular esquerda subclínica em portadores de periodontite, com ou sem hipertensão arterial (Gráfico 2).

Gráfico 2 – *Strain* Longitudinal Global nos grupos



Legenda: G1: Hipertensos com periodontite (G1); Hipertensos sem periodontite (G2); Normotensos com periodontite (G3); Normotensos sem periodontite (G4).

Nota: p-valor determinado pela análise de variância (ANOVA) para variáveis com distribuição normal

Fonte: A autora, 2021.

Com o intuito de explorar as diferenças entre os valores médios de SLG em função do diagnóstico de periodontite ou hipertensão arterial, todos os pacientes foram agrupados segundo a presença ou ausência de cada um destes diagnósticos e novamente não se observaram diferenças estatisticamente significativas (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 – Avaliação do *strain* longitudinal, respectivamente, de acordo com o diagnóstico de periodontite

	Periodontite		p*
	Não (n=30)	Sim (n=58)	
SLG	-21,17 ± 2,70	-20,99 ± 2,63	0,76

Legenda: *Strain* longitudinal global (SGL).

Nota: Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão. * p-valor: comparação sem vs. com periodontite (teste t não pareado).

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 5 – Avaliação do *strain* longitudinal, respectivamente, de acordo com o diagnóstico de hipertensão

Variáveis	Hipertensão		p*
	Não (n=38)	Sim (n=50)	
SLG	-20,88 ± 3,00	-21,18 ± 2,35	0,60

Legenda: *Strain* longitudinal global (SGL).

Nota: Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão. * p-valor: comparação entre sem vs. com hipertensão (teste t não pareado).

Fonte: A autora, 2021.

Como os valores de *strain* longitudinal sofrem influência da pós-carga (Ünlü, 2018; Salemi, 2019), buscou-se avaliar a existência de correlação entre SLG e pressões arteriais sistólica, diastólica, média e pressão de pulso (Tabela 6). Os resultados obtidos sugeriram não ter havido influência da pós-carga sobre SLG, possivelmente devido à predominância de hipertensos em tratamento farmacológico.

Tabela 6 – Correlação do *strain* longitudinal global com a pressão arterial

	Correlação		Correlação Parcial*		Correlação Parcial**	
	R	P	r	p	r	P
PA sistólica (mmHg)	0,06	0,59	-0,07	0,53	-0,07	0,53
PA diastólica (mmHg)	0,04	0,70	-0,03	0,82	-0,03	0,81
PA média (mmHg)	0,06	0,56	-0,05	0,66	-0,05	0,66
Pressão de pulso (mmHg)	0,06	0,55	-0,06	0,59	-0,06	0,59

Legenda: pressão arterial (PA).

Nota: *Após ajustes para idade, sexo e índice de massa corporal. **Após ajustes para idade, sexo, índice de massa corporal e presença de periodontite. Correlações entre variáveis com distribuição normal realizadas pelo teste de correlação de Pearson e aquelas com distribuição não normal pelo teste de correlação de Spearman. Correlações parciais foram controladas para confundidores.

Fonte: A autora, 2021.

A proporção de indivíduos com SLG abaixo do valor de referência foi analisada e é exibida na Tabela 7 e no Gráfico 3, onde se evidencia a inexistência de diferenças nestes percentuais entre os grupos.

Tabela 7 – Frequência de alteração no *strain* longitudinal nos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de hipertensão e periodontite

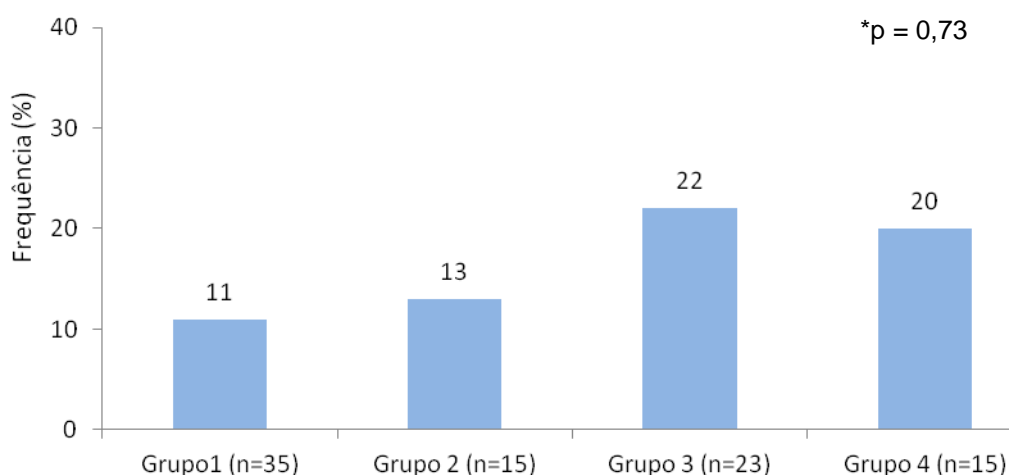
Variáveis	Grupo 1 (n=35)	Grupo 2 (n=15)	Grupo 3 (n=23)	Grupo 4 (n=15)	p*
Alteração no <i>strain</i> longitudinal (n;%)	4 (11%)	2 (13%)	5 (22%)	3 (20%)	0,71

Legenda: Grupo 1: hipertensos com periodontite; grupo 2: hipertensos sem periodontite; grupo 3: normotensos com periodontite; grupo 4: normotensos sem periodontite; Alteração no *strain* longitudinal quando $\geq -18\%$

Nota: Variáveis categóricas expressas como valor absoluto e percentual. * p-valor: comparação entre os 4 grupos (análise de variância (ANOVA) para variáveis com distribuição normal e teste Kruskal-Wallis para variáveis com distribuição não normal).

Fonte: A autora, 2021.

Gráfico 3 – Frequência de alteração no *strain* longitudinal nos grupos estudados



Nota: *p-valor determinado pelo teste qui-quadrado.

Fonte: A autora, 2021.

Tampouco o agrupamento de todos os participantes em duas categorias de diagnósticos - hipertensão e periodontite – revelou qualquer associação com a presença de alterações no SLG à análise univariada e após ajustes para idade, sexo e índice de massa corporal (Tabela 8).

Tabela 8 – Associação da presença de hipertensão e da presença de periodontite com a presença de alteração no *strain* longitudinal nos participantes do estudo (n=88)

	Análise univariada		Análise multivariada*		Análise multivariada**	
	Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio (IC 95%)	P
Hipertensão	0,51 (0,16-1,62)	0,26	0,45 (0,13-1,50)	0,19	0,46 (0,13-1,57)	0,21
Periodontite	0,92 (0,28-30,3)	0,89	0,74 (0,21-2,61)	0,64	0,85 (0,24-3,07)	0,81

Legenda: intervalo de confiança (IC).

Nota: Análise de regressão logística. *Ajustado para idade, sexo e índice de massa corporal. **Ajustado para idade, sexo, índice de massa corporal e hipertensão ou periodontite.

Fonte: A autora, 2021.

Em relação ao exame da cavidade oral o SLG não se correlacionou com nenhum dos parâmetros individualmente associados à periodontite, como o número de dentes, nível de inserção, índice PESA (Área de Superfície Dentogengival) e a área de superfície radicular exposta (Tabela 9).

Tabela 9 – Correlação do *strain* longitudinal com variáveis odontológicas

	Correlação		Correlação Parcial*		Correlação Parcial**		Correlação Parcial***	
	r	p	r	p	r	p		
Número dentes	0,04	0,70	0,09	0,46	0,07	0,54	--	--
Profundidade de bolsa	0,18	0,10	0,18	0,11	0,20	0,08	0,21	0,07
Nível de inserção	0,12	0,30	0,09	0,46	0,09	0,42	0,11	0,35
DGES (PESA)	0,13	0,24	0,16	0,17	0,16	0,17	0,15	0,21
Área da superfície radicular exposta	0,01	0,95	0,01	0,95	0,001	0,99	-0,03	0,78

Legenda: Dentogengival Epitelial Surface (DGES); Área de Superfície Dentogengival (PESA).

Nota: *Após ajustes para idade, sexo e índice de massa corporal. **Após ajustes para idade, sexo, índice de massa corporal e presença de hipertensão. ***Após ajustes para idade, sexo, índice de massa corporal, presença de hipertensão e número de dentes. Correlações entre variáveis com distribuição normal realizadas pelo teste de correlação de Pearson e aquelas com distribuição não normal pelo teste de correlação de Spearman. Correlações parciais foram controladas para confundidores.

Fonte: A autora, 2021.

Ao Doppler de carótidas e vertebrais não se observaram, entre os quatro grupos, diferenças estatisticamente significativas na prevalência de placas ateroscleróticas nem tampouco nos valores de espessura mediointimal carotídea, embora numericamente esta variável pareça ter sido maior nos hipertensos (Tabela 10).

Tabela 10 – Avaliação das artérias carótidas ao Doppler nos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de hipertensão e periodontite

Variáveis	Grupo 1 (n=35)	Grupo 2 (n=15)	Grupo 3 (n=23)	Grupo 4 (n=15)	p*
Placa carotídea (n; %)	2 (6%)	2 (13%)	2 (9%)	2 (13%)	0,77
Espessura íntima/média carotídea post direita (mm)	0,62 ± 0,13	0,62 ± 0,08	0,55 ± 0,08	0,57 ± 0,06	0,07
Espessura íntima /média carotídea post esquerda (mm)	0,62 ± 0,15	0,61 ± 0,12	0,54 ± 0,09	0,55 ± 0,10	0,08

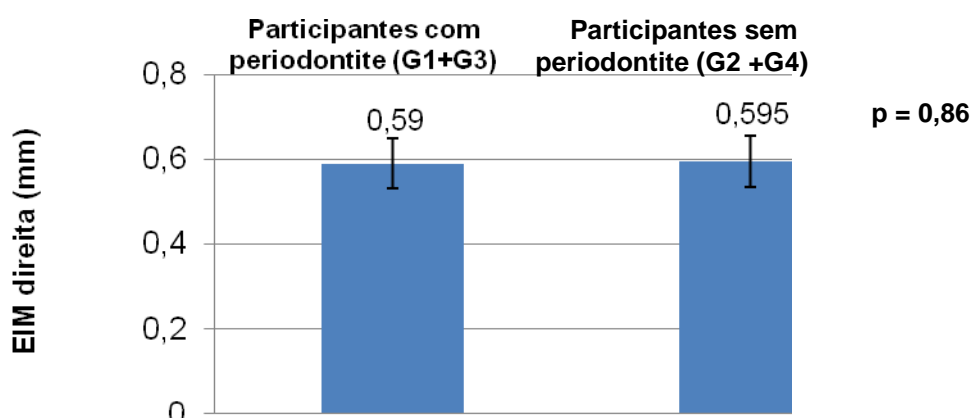
Legenda: hipertensos com periodontite (Grupo1); hipertensos sem periodontite (Grupo 2); normotensos com periodontite (Grupo3); normotensos sem periodontite (Grupo 4); Espessura íntima/média carotídea posterior direita: relação entre a espessura das camadas íntima e média da parede posterior da carótida direita; Espessura íntima/média carotídea posterior esquerda: relação entre a espessura das camadas íntima e média da parede posterior da carótida esquerda.

Nota: Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão. Variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). Variáveis categóricas expressas como valor absoluto e percentual. * p-valor: comparação entre os 4 grupos (análise de variância (ANOVA) para variáveis com distribuição normal e teste Kruskal-Wallis para variáveis com distribuição não normal).

Fonte: A autora, 2021.

Quando todos os participantes eram agrupados e comparados segundo a presença de periodontite ou hipertensão arterial, ficou evidente a maior espessura mediointimal carotídea nos hipertensos, ao passo que a periodontite não exerceu qualquer influência sobre estas dimensões Gráficos 4, 5, 6 e 7.

Gráfico 4 – Avaliação da espessura íntima/média carotídea posterior (EIM) direita (a) e esquerda

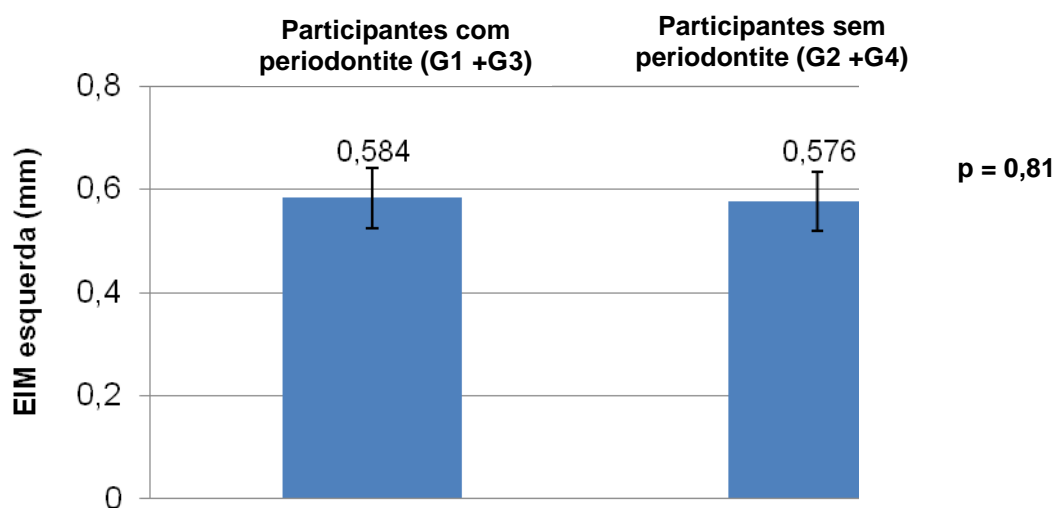


Legenda: hipertensos com periodontite (G1); hipertensos sem periodontite (G2); normotensos com periodontite (G3); normotensos sem periodontite (G4).

Nota: p-valor determinado pelo teste t não pareado

Fonte: A autora, 2021.

Gráfico 5 – Avaliação da espessura íntima/média carotídea posterior (EIM) de acordo com o diagnóstico de periodontite

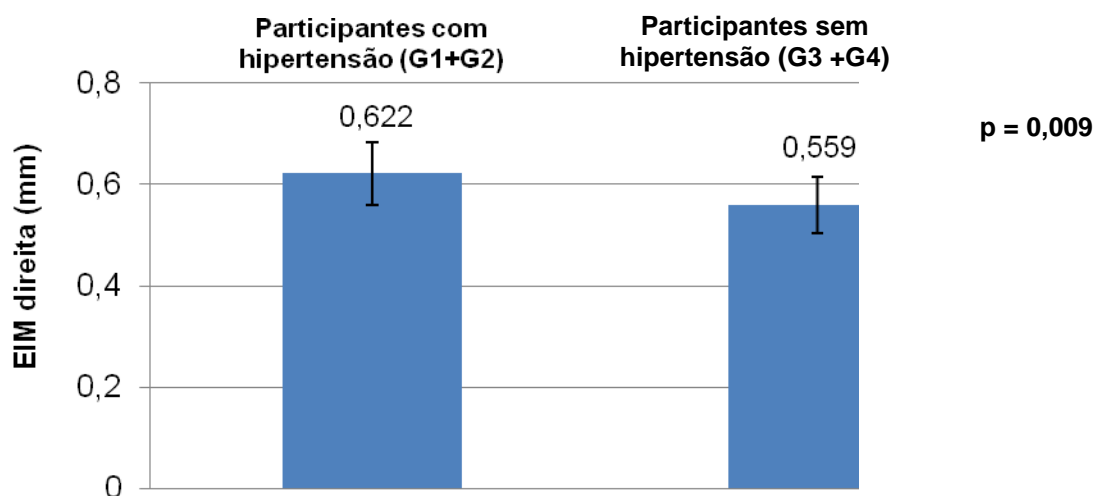


Legenda: hipertensos com periodontite (G1); hipertensos sem periodontite (G2); normotensos com periodontite (G3); normotensos sem periodontite (G4).

Nota: p-valor determinado pelo teste t não pareado

Fonte: A autora, 2021.

Gráfico 6 – Avaliação da espessura íntima/média carotídea posterior (EIM) direita e esquerda

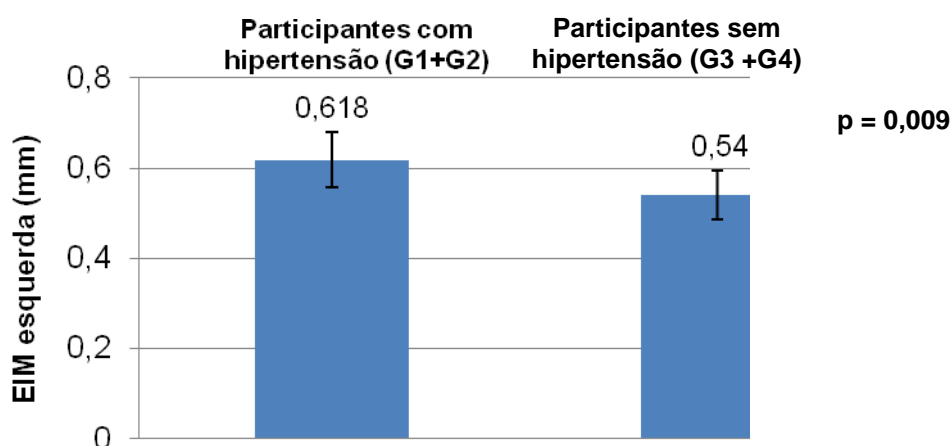


Legenda: hipertensos com periodontite (G1); hipertensos sem periodontite (G2); normotensos com periodontite (G3); normotensos sem periodontite (G4).

Nota: p-valor determinado pelo teste t não pareado

Fonte: A autora, 2021.

Gráfico 7 – Avaliação da espessura íntima/média carotídea posterior (EIM) de acordo com o diagnóstico de hipertensão



Legenda: hipertensos com periodontite (G1); hipertensos sem periodontite (G2); normotensos com periodontite (G3); normotensos sem periodontite (G4).

Nota: p-valor determinado pelo teste t não pareado

Fonte: A autora, 2021.

A análise da reatividade microvascular cutânea dos participantes do estudo, de acordo com a presença ou não do diagnóstico de hipertensão e periodontite, não evidenciou diferenças significativas entre os quatro grupos (Tabela 11).

Tabela 11 – Variáveis obtidas na avaliação da reatividade microvascular cutânea nos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de hipertensão e periodontite

Variáveis	Grupo 1 (n=35)	Grupo 2 (n=15)	Grupo 3 (n=23)	Grupo 4 (n=15)	p*
Pico CVC (UAP/mmHg)	0,80 ± 0,21	0,84 ± 0,16	0,85 ± 0,24	0,88 ± 0,22	0,73
Amplitude CVC (UAP/mmHg)	0,49 ± 0,16	0,52 ± 0,13	0,55 ± 0,16	0,58 ± 0,15	0,35
AUC pós oclusão (UAP/segundo)	3481,83±909,40	3071,53±913,85	3294,71±867,84	3482,99±1144,38	0,55

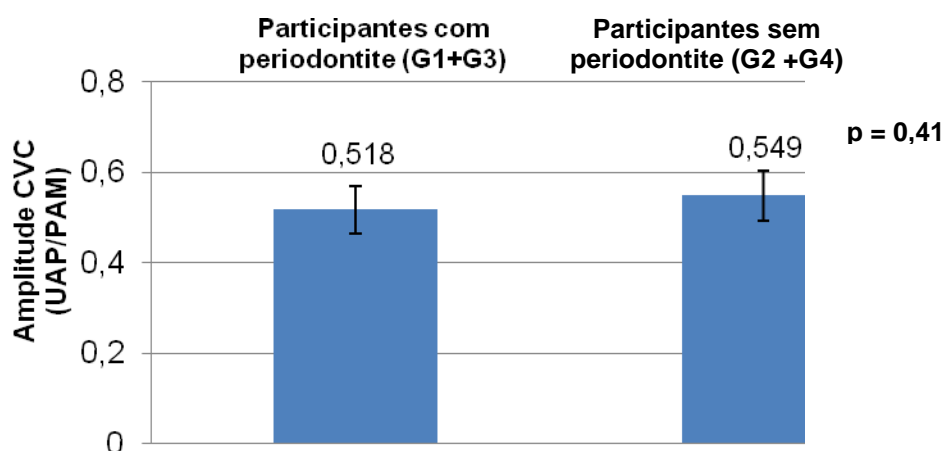
Legenda: hipertensos com periodontite (Grupo1); hipertensos sem periodontite (Grupo 2); normotensos com periodontite (Grupo 3); normotensos sem periodontite (Grupo 4); condutância vascular cutânea (CVC); unidade arbitrária de perfusão (UAP); área sob a curva (AUC).

Nota: Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão. * p-valor: comparação entre os 4 grupos (análise de variância (ANOVA) para variáveis com distribuição normal e teste Kruskal-Wallis para variáveis com distribuição não normal).

Fonte: A autora, 2021.

Tampouco diferiram as médias da condutância vascular cutânea (CVC) ao se agruparem todos os pacientes em duas categorias segundo a presença de hipertensão ou periodontite Gráficos 8 e 9.

Gráfico 8 – Avaliação da amplitude da condutância vascular cutânea de acordo com o diagnóstico de periodontite

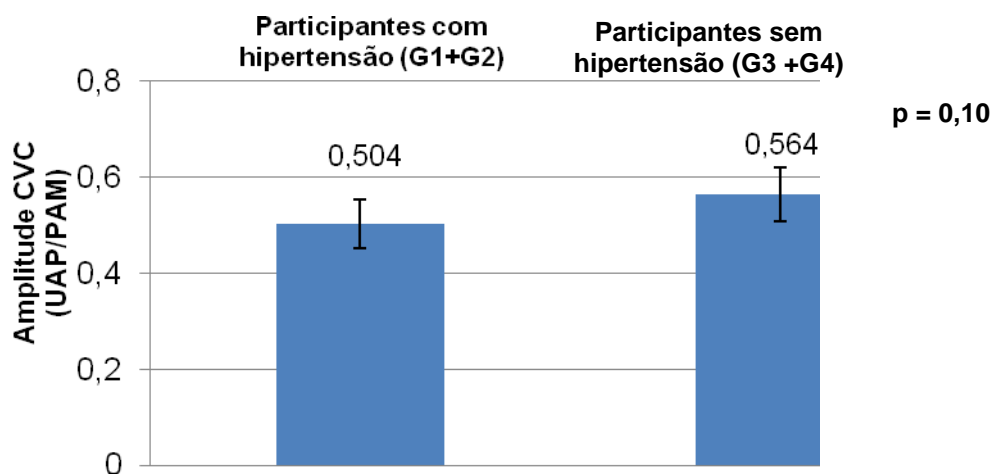


Legenda: hipertensos com periodontite (G1); hipertensos sem periodontite (G2); normotensos com periodontite (G3); normotensos sem periodontite (G4); unidade arbitrária de perfusão (UAP); pressão arterial média (PAM).

Nota: p-valor determinado pelo teste t não pareado

Fonte: A autora, 2021.

Gráfico 9 – Avaliação da amplitude da condutância vascular cutânea (CVC) de acordo com o diagnóstico de hipertensão



Legenda: hipertensos com periodontite (G1); hipertensos sem periodontite (G2); normotensos com periodontite (G3); normotensos sem periodontite (G4); unidade arbitrária de perfusão (UAP); pressão arterial média (PAM).

Nota: p-valor determinado pelo teste t não pareado

Fonte: A autora, 2021.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas no *strain* longitudinal global em função da presença de hipertensão e periodontite grave, seja isoladamente ou em associação. Diversas publicações na literatura têm documentado a associação entre condições inflamatórias crônicas e comprometimento da função sistólica do ventrículo esquerdo, avaliada pelo *strain* longitudinal global (CROWSON *et al.*, 2013; LO GULLO *et al.*, 2020; MISZALSKI-JAMKA *et al.*, 2012 WANG *et al.*, 2019).

Disfunção miocárdica subclínica foi observada em pacientes com artrite reumatoide (AR) e função ventricular esquerda preservada, sem fatores tradicionais de risco cardiovascular. A alta atividade da doença foi o principal preditor de comprometimento miocárdico (LO GULLO *et al.*, 2018). Os resultados de vários estudos têm confirmado que as doenças crônicas são acompanhadas por processos inflamatórios e que a presença de inflamação pode preceder o futuro desenvolvimento destas doenças (FESTA *et al.*, 2000; DANDONA *et al.*, 2007; DARVALL *et al.*, 2007). Além da AR, outras condições inflamatórias crônicas, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), psoríase e doença inflamatória intestinal, também mostraram associação com níveis elevados de biomarcadores inflamatórios no sangue e risco aumentado de eventos cardiovasculares, com elevada mortalidade prematura (BARTA *et al.*, 2020; GUSMÃO *et al.*, 2018; WATERS *et al.*, 2020). A alta carga inflamatória presente no cenário das doenças autoimunes, com envolvimento do endotélio vascular disfuncionante e aceleração do processo aterosclerótico parece justificar esses resultados encontrados na literatura (CROWSON *et al.*, 2013; LO GULLO *et al.*, 2020). Wang estudou indivíduos diabéticos e evidenciou que a periodontite grave está significativamente associada à exacerbação da disfunção diastólica e sistólica do VE em portadores desta doença (WANG *et al.*, 2019). Entretanto, já é bem definido que a hiperglicemia gera inflamação sistêmica com extensa repercussão micro e macrovascular e por si só tem papel patogênico importante na remodelação e função do miocárdio, responsável por desfechos cardiovasculares adversos (MOCHIZUKI *et al.*, 2015). Por outro lado, menos conhecida e explorada é a influência de processos inflamatórios crônicos, subclínicos, sobre a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo.

A periodontite grave é, em todo o mundo, a principal causa de múltiplas perdas dentárias e edentulismo em adultos. Há, inclusive, estudos de associação inversa entre o número de dentes e a massa ventricular esquerda (VÖLZKE *et al.*, 2007). No presente estudo não havia indivíduos com menos de seis dentes, fato que poderia refletir, até certo ponto, maior carga acumulada de infecção/inflamação oral, ao longo da vida desses pacientes. Os parâmetros odontológicos de gravidade da periodontite (número de dentes, profundidade de bolsa, nível de inserção e PESA) não se correlacionaram com o SLG.

Diversas linhas de pesquisa têm documentado a associação entre condições inflamatórias crônicas com expressão de citocinas próinflamatórias e disfunção endotelial (LOOS *et al.*, 2006; LIMA *et al.*, 2011; WATERS *et al.*, 2020). Murphy *et al.*, (2020) identificaram em modelos experimentais ativação imunoinflamatória, com níveis elevados de TNF- α e IL6 na circulação e no músculo cardíaco, associados ao avanço da disfunção ventricular. Torre-Amione *et al.* (2005) também identificaram elevação das citocinas com importante informação prognóstica para progressão da doença, em pacientes com insuficiência cardíaca. Na presente amostra, a elevação sérica dos biomarcadores da resposta inflamatória (IL6 e TNF- α) não se associou a disfunção ventricular esquerda, seja no grupo com DP ou no grupo de hipertensos, possivelmente refletindo a existência de processo inflamatório subclínico não exacerbado a ponto de interferir na função ventricular esquerda. A opção por estudar indivíduos mais jovens obedeceu ao imperativo de restringir o efeito do envelhecimento sobre a função endotelial. Pelo mesmo motivo, foram excluídos portadores de determinantes comuns à periodontite, disfunção endotelial e doenças cardiovasculares, como diabetes mellitus e tabagismo. Se, por um lado, o cuidado em restringir a influência destes fatores de confusão facilitou a tarefa de isolar os efeitos da DP e hipertensão sobre a função ventricular, por outro, pode ter contribuído para a menor expressão de atividade inflamatória.

Um grande corpo de evidências acumuladas no decorrer dos anos apoia o uso na prática clínica da proteína C reativa de alta sensibilidade como marcador laboratorial de inflamação (LAWLER *et al.*, 2021). Em conformidade, o presente estudo confirmou o papel da PCR-us como marcador inflamatório sistêmico: Nos indivíduos livres de hipertensão e DP os níveis séricos eram mais baixos, com diferença altamente significativa em relação aos demais e significativamente mais baixo que nos hipertensos com periodontite.

Condições inflamatórias crônicas caracterizadas por níveis elevados de biomarcadores inflamatórios no sangue associaram-se a aumento do risco de eventos cardiovasculares (WATERS, 2020). Diversos trabalhos demonstram associação da PCR-us com doenças inflamatórias sistêmicas: AR (CIOFFI *et al.*, 2017; DHAWAN *et al.*, 2008; SITIA *et al.*, 2012), espondilite anquilosante (MIDTBO *et al.*, 2017; USTUN *et al.*, 2015), doença Inflamatória Intestinal (BARTA, 2020; SARI *et al.*, 2020), granulomatose de Wegener (MISZALSKI-JAMKA *et al.*, 2012) e asma brônquica (ABDELMOHSEN *et al.*, 2019) entre outras (LO GULLO *et al.*, 2020). A inspeção dos níveis séricos de PCR-us nestas diversas publicações sugere, na maioria dos casos, a existência de atividade inflamatória bem superior à descrita em quaisquer dos grupos na presente amostra.

Possivelmente episódios diários de bacteremia, originários da lesão periodontal, sejam a causa da elevação da PCR na periodontite (LOOS *et al.*, 2006). Jockel-Schneider *et al.* (2018) documentaram redução expressiva das citocinas e melhora da função endotelial após tratamento da doença periodontal. A PCR é considerada um importante elo ente inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial e doença cardiovascular. Em 1998 Ridker *et al.* encontraram em mais de mil homens avaliados um risco 2,9 vezes maior de IAM ($p < 0,001$) e 1,9 vezes maior de AVC ($p = 0,02$) em comparação a homens com PCR-us normal, independentemente da presença dos fatores cardiovasculares tradicionais. Inflamação, portanto, se mostra um poderoso mediador para a progressão da aterosclerose (Waters, 2020). Essas alterações podem explicar parcialmente, portanto, a associação, documentada por vários estudos, entre PCR e doenças cardiovasculares e até mesmo cerebrovasculares (LAWLER *et al.*, 2021).

A periodontite progride com o avanço da faixa etária. Idosos com periodontite apresentam maior expressão de mediadores próinflamatórios e neutrófilos (PRESHAW *et al.*, 2017). Apesar da quantidade de células inflamatórias ser semelhante em jovens e idosos, a resposta inflamatória destes últimos ocorre de maneira deficiente, podendo deixá-los mais susceptíveis à doença periodontal. Assim, é possível que os indivíduos recrutados para participar do presente estudo, relativamente jovens - com menos de 60 anos - tenham sofrido menor impacto pela gravidade da periodontite. Na doença aterosclerótica, um elemento adicional consistiria na presença de bactérias do periodonto nas lesões, aumentando a resposta inflamatória local, conforme documentado em alguns estudos

(IKONOMIDIS, 2009; MIDTBO, 2017). Este agravante, até onde é possível saber, não contribui para a patogênese da disfunção ventricular esquerda secundária a doenças inflamatórias crônicas.

O presente estudo não permitiu avaliar a influência do tempo de duração da doença periodontal com a função ventricular esquerda, mas até onde foi possível investigar, não há estudo observacional destinado a avaliar o comportamento evolutivo da resposta inflamatória decorrente da periodontite.

A relação entre resistência à insulina (RI) e processo inflamatório é bidirecional, ou seja, qualquer processo inflamatório crônico induz RI, e esta por sua vez, acentua o processo inflamatório (DANDONA *et al.*, 2007). No trabalho publicado por Zoppini *et al.* em 2018 distúrbios cardiometabólicos como síndrome metabólica (SM) e DM2 associaram-se a redução significativa no SLG quando comparados aos controles saudáveis. A presença de SM pode exercer influência sobre a deformação miocárdica avaliada por ecocardiograma (ZOPPINI *et al.*, 2018). Segundo Tadic (2014), sobrepeso e obesidade comprometem a fração de ejeção do VE e o SLG, independentemente da presença ou não de DM (TADIC *et al.*, 2014). Estes autores demonstraram que a combinação de aumento da PA, obesidade abdominal e aumento do nível de glicose em jejum se associaram a maior dano na mecânica ventricular esquerda. Tanto o IMC quanto as medidas antropométricas (circunferência de pescoço, quadril e cintura) no presente estudo, não demonstraram associação com o SLG independentemente da presença de hipertensão ou periodontite.

Altos níveis de triglicerídeos e colesterol total têm sido encontrados em indivíduos com DP em comparação com indivíduos saudáveis (NOACK *et al.*, 2000). Sugere-se, portanto, que infecções orais como a periodontite grave possam atuar no metabolismo lipídico elevando os níveis de colesterol total e LDL-c, potencializando assim os fatores de risco para aterosclerose. No presente estudo, a única variável lipídica a demonstrar diferença estatisticamente significativa entre os 4 grupos foi o HDL colesterol, mais baixo justamente no grupo normotenso sem periodontite ($p < 0,04$) e cujo IMC médio era ao menos numericamente menor, não sendo possível afastar a possibilidade de um resultado meramente casual.

Wang *et al.* (2019), forneceram primeira evidência de que a periodontite grave se associa a disfunção ventricular esquerda subclínica em portadores de DM2. Entretanto, os autores incluíram tabagistas, não analisaram os marcadores

inflamatórios e a média de idade dos participantes era mais avançada. DM2 por si só aumenta o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca (FILARDI *et al.*, 2015) e assim, a presença de periodontite poderia ter apenas acelerado o processo de disfunção ventricular, mas não haveria como apreciar, naquele estudo, sua contribuição como fator independente.

Associação importante entre disfunção subclínica do VE e inflamação crônica de baixo grau é descrita em portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (BUCKLEY *et al.*, 2017). A inflamação sistêmica leva a produção de EROs ativando o inflamassoma NLRP3 no fibroblasto do miocárdio (MURPHY *et al.*, 2020; WOHLFORD *et al.*, 2020). Este sensor inicial de DAMPs (padrões moleculares associados ao perigo) liberado pelo hospedeiro a partir de um dano celular sofrido é um dos principais responsáveis pelo início da resposta inflamatória no tecido cardíaco lesado (TABAS *et al.*, 2013). Os DAMPs liberados ativam citocinas cardiodepressoras (BRACEY *et al.*, 2013; KAWAGUCHI *et al.*, 2011) que promovem remodelação ventricular, fibrose, apoptose e medeiam a disfunção cardíaca (CAMPOS *et al.*, 2013; ESLICK *et al.*, 2009). A redução do débito cardíaco (DC) e a congestão venosa sistêmica facilitam a translocação bacteriana intestinal e perpetuam a falência clínica, não só pela disseminação sistêmica das bactérias, mas pela produção local e sistêmica de fatores pró-inflamatórios (CANDIA *et al.*, 2007). Quando detectados pelas células imunes os DAMPs aceleram a inflamação (OTANI *et al.*, 2009; VADUGANATHAN *et al.*, 2013). A resposta inflamatória, por sua vez, amplifica a produção dos DAMPs, que propagam ainda mais a inflamação, configurando uma alça de retroalimentação. Neste ciclo vicioso, IC gera inflamação e inflamação piora a IC (TABAS *et al.*, 2013).

O papel da inflamação no processo aterosclerótico é hoje tacitamente reconhecido (LIBBY, 2021; LO GULLO *et al.*, 2020; WATERS *et al.*, 2020). Nos últimos anos diversos trabalhos têm evidenciado que a patogênese da aterosclerose se associa à ativação da imunidade inata e à inflamação (PRECOMA *et al.*, 2019). A relação entre DP e DAC pode ser explicada pela ação de citocinas inflamatórias circulantes que estimulam a aterogênese, ou através da ação direta de bactérias patogênicas que penetram na circulação a partir das gengivas inflamadas (TOREGANI *et al.*, 2014). O grau de infecção e o número de diferentes espécies bacterianas encontradas na placa dentária parecem correlacionar-se à maior ou menor presença de comprometimento aterosclerótico das artérias coronárias

(SPAHR *et al.*, 2006). A relação direta entre periodontite e doença coronariana aterosclerótica parece, portanto, mais consistentemente estabelecida do que a relação entre periodontite e disfunção ventricular esquerda, objeto do presente estudo (FEARON *et al.*, 2008; PESSE *et al.*, 2013).

A análise da reatividade microvascular cutânea na presente amostra não demonstrou alteração estatisticamente significativa nos pacientes com periodontite grave, hipertensos ou não. O método empregado explorou particularmente a hiperemia reativa pós-oclusiva, para a qual contribuem vários mediadores, dentre os quais, o óxido nítrico, prostaglandinas, fatores vasoativos locais induzidos por hipoxemia transitória e estímulos neuronais (ROUSTITI *et al.*, 2010; HELLMANN *et al.*, 2015; CRACOWSKI *et al.*, 2016).

Vários estudos (AMAR *et al.*, 2003; MERCANOGLU *et al.*, 2004; SEINOST *et al.*, 2005; ELTER *et al.*, 2006; TONETTI *et al.*, 2007; HOLTFRETER *et al.*, 2013) documentaram DE em indivíduos com periodontite avançada e mais evidências de inflamação sistêmica em comparação àqueles sem doença periodontal. Entretanto, os resultados publicados nesse contexto são conflitantes. Moura *et al.*, 2010 relataram melhora da função endotelial após tratamento da periodontite. Na mesma linha de raciocínio Vidal *et al.*, 2013; avaliaram pacientes com periodontite grave e hipertensão arterial considerada refratária antes e após tratamento da DP, tendo obtido redução da PAS, PAD e mesmo da MVE. Os autores atribuíram estes achados à melhora da função endotelial após o tratamento da DP. Por outro lado, Mercanoglu *et al.* (2004) também avaliaram DE em indivíduos com periodontite crônica, antes e após a terapia periodontal. Em ambos foram realizadas medidas da reatividade microvascular cutânea no início do estudo e repetidas 6 semanas após a conclusão da terapia periodontal. À semelhança do presente estudo, os resultados não evidenciaram diferença significativa na análise da reatividade microvascular cutânea entre os grupos com periodontite e o grupo controle. Na amostra de Mercanoglu (2004), assim como na presente casuística, não havia pacientes com doença vascular aterosclerótica.

O espessamento mediointimal das carótidas é uma alteração vascular precoce e está presente em patologias com processo inflamatório de importante repercussão sistêmica. A associação entre espessamento mediointimal carotídeo e gravidade da resposta inflamatória é bem demonstrada em doenças como artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico (DEL PORTO *et al.*, 2007). A análise da

espessura íntima/média em pacientes com periodontite crônica apresenta resultados conflitantes na literatura. Liu et al (2016) descreveram associação entre periodontite crônica e aumento da espessura íntima/média da carótida em adultos de meia idade. Por outro lado, Leivarados *et al.* (2005), estudaram a mesma variável em pacientes com e sem DP, utilizando a PCR como indicadora de inflamação e de doença aterosclerótica e concluíram não haver influência da DP sobre a espessura da camada íntima/média. Na presente casuística, não foram observadas diferenças significativas na espessura íntima/média carotídea ou na prevalência de placas ateroscleróticas entre os quatro grupos estudados, ainda que numericamente esta variável tenha sido maior nos hipertensos, em acordo com a literatura (TORRES *et al.*, 2007). Quando os subgrupos foram agrupados em apenas duas categorias em função da presença de hipertensão ou periodontite, houve diferença estatisticamente significativa na espessura mediointimal, maior em hipertensos, conforme fartamente documentado na literatura (TORRES *et al.*, 2007) mas a DP em nada influenciou esta variável.

Angeli et al (2003) estudaram periodontite e massa ventricular esquerda (MVE) em 104 indivíduos com hipertensão essencial não tratados. Os autores especularam que a sobrecarga de pressão poderia acelerar as alterações microcirculatórias levando à rarefação capilar e subsequente isquemia a nível periodontal e cardíaco. A PAS aumentou progressivamente com a gravidade da doença periodontal, enquanto a PAD não apresentou alterações significativas. Os resultados sugeriram uma associação direta entre a gravidade da doença periodontal e a MVE, independente da PA (ANGELI *et al.*, 2003). Através de ressonância magnética cardíaca, entretanto, os investigadores do estudo MESA não detectaram influência da MVE sobre a função ventricular, salvo quando associada a outros componentes de SM. Eles identificaram piora do *strain* longitudinal e circunferencial nos indivíduos com SM, independentemente da presença de HVE. (ALMEIDA *et al.*, 2014). No presente estudo, pacientes com HVE foram excluídos e a maioria dos hipertensos estava em tratamento farmacológico, com níveis pressóricos controlados. Hipoteticamente, a DP poderia provocar ou acelerar a disfunção sistólica em hipertensos com HVE, haja visto a possível presença de comprometimento microvascular nas três condições. Trata-se, portanto, de uma possibilidade a ser explorada em futuros estudos.

No presente estudo, o diagnóstico de hipertensão arterial não parece ter exercido qualquer influência sobre o SLG em comparação a indivíduos normotensos. Uma possível explicação prende-se à decisão de não haver sido suspensa a terapia anti-hipertensiva para realização do ecocardiograma. Na verdade, uma decisão em sentido contrário, poderia introduzir um fator de confundimento: O SLG sofre influência da pós-carga. Após análise das causas de variabilidade entre os estudos, verificou-se que a causa fundamental era a variação da pressão arterial sistólica (ÜNLÜ *et al.*, 2018; SALEMI *et al.*, 2019). Portanto, níveis tensionais elevados na ausência de medicação poderiam ser responsáveis por uma pseudo-redução do SLG por efeito puramente mecânico. Alguns estudos tentaram corrigir essa distorção valendo-se de diferentes métodos (TADIC *et al.* 2014; RHEA *et al.*, 2016) mas na presente amostra, provavelmente em função do tratamento anti-hipertensivo, não foi observada qualquer correlação entre os níveis pressóricos por ocasião do ecocardiograma e o SLG, tornando desnecessária qualquer tentativa de correção do *strain* para pós-carga.

Recentemente, foram descritas diferenças entre o SLG de normotensos e pré-hipertensos no estudo PREVER (SANTOS *et al.*, 2019). Neste estudo duplo-cego, aleatorizado, destinado a testar a utilidade do tratamento farmacológico em pré-hipertensos, os autores detectaram um SLG mais baixo neste grupo e concluíram que mesmo uma pequena diferença na pressão arterial já poderia comprometer sutilmente a função sistólica do VE. Entretanto, como não houve qualquer tentativa de correção do SLG para a pós-carga, não teria sido possível dissociar uma alteração mecânica reversível de um comprometimento determinado pela presença de uma condição clínica – no caso, a pré-hipertensão. Também Tadic *et al.* (2014) encontraram disfunção sistólica subclínica do VE em indivíduos com pressão arterial “normal alta” e hipertensos não tratados, sem levar em conta qualquer correção para pós-carga.

O uso de anti-hipertensivos pode ter interferido na interação entre HAS e a periodontite. O recurso à medida da velocidade de onda de pulso nas análises poderia ter se correlacionado melhor com o efeito da HAS e/ou periodontite sobre a função sistólica do VE. Não há na literatura, até onde foi possível investigar, publicações voltadas a analisar eventuais relações entre periodontite, velocidade de onda de pulso arterial e *strain* estimado por ecocardiografia, podendo esta constituir uma hipótese passível de teste em futuros estudos.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo foi desenvolvido em meio à pandemia da COVID-19 e por este motivo, alguns aspectos devem ser considerados.

A ausência de diferenças significativas no SLG entre os grupos com e sem periodontite poderia ter sido consequente ao recrutamento de um número de pacientes inferior ao previamente calculado. Frente aos resultados neutros e bastante homogêneos, é bastante improvável que dois pacientes a menos pudessem ter modificado o resultado final, salvo pelo achado de uma grande redução do *strain*, que provavelmente já seria enquadrada em algum dos critérios de exclusão por representar doença cardíaca claramente manifesta. Alguns pacientes não compareceram para dar prosseguimento ao estudo devido ao receio da exposição ao vírus SARS-COV-2 em ambiente hospitalar. Outros foram obrigados a interromper a pesquisa devido ao adoecimento pela virose. Em contrapartida, em inúmeros estudos transversais com baixo tamanho amostral foi demonstrada redução do SLG associada à condição patológica estudada (ALTEKIN *et al.*, 2012; BINNETOGLU *et al.*, 2014; DOGDUS *et al.*, 2019). Por exemplo, no estudo de Tadic *et al.* (2014) foi possível demonstrar alterações sutis na função sistólica do VE de acordo com o agrupamento de componentes de síndrome metabólica em grupos com menos de 20 pacientes.

O presente estudo optou pelo SLG porque além da melhor reprodutibilidade este é o indicador mais sensível de deformidade, mais precocemente alterado em relação aos *strains* circunferencial e radial. Apesar do método do *speckle tracking* ser amplamente validado, trata-se de uma técnica em evolução, ainda sujeita a aperfeiçoamentos. A precisão do rastreamento é altamente dependente da qualidade da imagem. Uma resolução subótima pode produzir um impacto negativo nos resultados finais. É imperativo garantir uma imagem de qualidade para tornar o método confiável, limitação comum na prática diária frente a pacientes com janelas ecocardiográficas desfavoráveis.

Como os indivíduos avaliados nesta pesquisa, encontravam-se compensados com medicação anti-hipertensiva, uma possível interação entre periodontite e hipertensão arterial pode ter sido mascarada. Por outro lado, o uso de anti-hipertensivos permitiu afastar com segurança eventuais influências espúrias da pós-

carga sobre o SLG, não tendo havido necessidade de aplicar qualquer fórmula de correção (HUJOEL *et al.*, 2001; TADIC *et al.*, 2014)

Por se tratar de estudo de corte transversal, não teria sido possível estabelecer relação de causa-efeito entre quaisquer achados, mas tão somente, associações.

O cálculo amostral se baseou na literatura, porém, nenhum estudo até o momento, envolvendo inflamação subclínica e disfunção ventricular, comportou um número robusto de pacientes. Admita-se, por hipótese, que no presente estudo uma amostragem muito maior – objetivo inexecutável para um único centro de pesquisa, quanto mais frente às atuais circunstâncias sanitárias - houvesse revelado diferenças mais sutis no *strain* global longitudinal, ainda que na faixa de normalidade. Caberia então perguntar qual o significado clínico, traduzido como "tamanho de efeito", embutido no achado de eventuais variações dentro da faixa de normalidade...

CONCLUSÃO

Conclui-se a partir desta pesquisa que:

- a) Periodontite grave não se associou a disfunção ventricular esquerda avaliada pelo *strain* longitudinal global em pacientes hipertensos e normotensos;
- b) na presente casuística, a proteína C-reativa ultrasensível foi mais elevada em pacientes hipertensos e com periodontite grave do que na ausência de ambas as doenças, onde a concentração sérica foi significativamente menor;
- c) não foi documentada relação entre periodontite grave e alteração na reatividade microvascular cutânea nos pacientes hipertensos ou normotensos estudados na presente casuística;
- d) não foi documentada relação entre disfunção diastólica e periodontite grave na amostra estudada; e
- e) não foi documentada relação entre a espessura da camada mediointimal das artérias carotídeas em pacientes hipertensos e normotensos com periodontite grave na amostra estudada.

REFERÊNCIAS

- ABDELMOHSEN, G. *et al.* Evaluation of cardiac function in pediatric patients with mild to moderate bronchial asthma in the era of cardiac strain imaging. **J Asthma**, v. 56, n.12, p. 350-359, 2019.
- ABDUCH, M.C. D. *et al.* Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. **Arq Bras Cardiol**, v.2, n.4, p.403-412, 2014.
- ACCARINI, R.; GODOY, M .F. Doença periodontal como fator de risco para síndromes coronarianas agudas. **Arq Bras Cardiol**, v.87, n.5, p.592-596, 2016.
- ADAMOPOULOS, S. *et al.* A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. **Eur J Heart Fail**, v.3, n. 5, p.517-526, 2001.
- AGUILERA, E. M. *et al.* Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Cardiovasc Res**, v.16, n.1, p. 28-39, 2020.
- AKIYAMA, E. *et al.* Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. **J Am Coll Cardiol**, v.60, n.18, p.1778-1786, 2012.
- ALBANESI FILHO, F. M. O que vem ocorrendo com a insuficiência cardíaca no Brasil? **Arq Bras Cardiol**, v.85, n.3, p.155-156, 2005.
- ALMAN, A. C. *et al.* Prospective association between inflammatory markers and progression of coronary artery calcification in adults with and without type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v.36, n.7, p.1967-1973, 2013.
- ALMEIDA, A. L. *et al.* Speckle Tracking Echocardiography: Clinical Applications. **Rev Brasil. de Ecocard. e Imagem Card**, v.26, n.1, p.38-49, 2013.
- ALMEIDA, A.L. *et al.* Metabolic syndrome, strain, and reduced myocardial function: multi-ethnic study of atherosclerosis. **Arq Bras Cardiol**, v.102, n. 4, p.327-335, 2014.
- ALMEIDA, R.F. *et al.* Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. **Rev Port Clín Geral**, v.22, n. 3, p. 379-382, 2006.
- ALTEKIN, R.E. *et al.* Revolution of subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea by automated function Imaging method. **Arq Bras Cardiol**, v.113, n. 6, p.1084-1089, 2019.
- ALVES, C. *et al.* Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes melito. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.51, n.7, p.1050-1057, 2007.

AMAR, S. *et al.* Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 23, n. 7, p. 1245-1249, 2003.

ANDERSON, T. J. Arterial stiffness or endothelial dysfunction as a surrogate marker of vascular risk. **Can J Cardiol**, v. 22, Suppl. B, p.72B-80B, 2006.

ANDROULAKIS, E.S. Tousoulis D, Papageorgiou N, *et al.* **Essential Hypertension. Cardiol ver**, v.17, p.216–221, 2009.

ANGELI, F. *et al.* Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension. **Hypertension**. v. 41, n. 3, p.488-492, 2003.

AOYAMA, N. *et al.* Antibody of periodontal bacteria in heart failure **Int Heart J.**, v.60, p.1142-1146, 2019.

BAHEKAR, A. A. *et al.* The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. **Am Heart J**, v.154, n.5, p.830-837, 2007.

BARBOSA, M.L.C. *et al.* Therapeutic approaches for tumor necrosis factor inhibition. **Braz J Pharm Sci**, v.47, n.3, p.427-446, 2011.

BARTA, Z. Apical Periodontitis in patients With Inflammatory Bowel Disease: An Age- and Gender- matched Case-control Study. **Inflamm Bowel Dis**, v.26, n. 2, p.273-279, 2020.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq Bras Cardiol**, v.116, n.3, p. 516-658, 2021.

BAUERSACHS, J. Widder JD. Endothelial dysfunction in heart failure. **Pharmacol Rep**, v.60, n.1, p.119-126, 2008.

BARBERATO, S. H. *et al.* Posicionamento sobre indicações da ecocardiografia em adultos. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 113, n. 1, p.135-181, 2019.

BECK, J. D. *et al.* Oral Disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. **Periodontal**, v.23, n. 2, p.110-120, 2000.

BECK, J. D. *et al.* Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. **Circulation**, v.112, n. 1, p. 9-24, 2005.

BILLINGSLEY, H. *et al.* Phase 1B, Randomized, Double-Blinded, Dose Escalation, Single-Center, Repeat Dose Safety and Pharmacodynamics Study of the Oral NLRP3 Inhibitor Dapansutrile in Subjects With NYHA II-III Systolic Heart Failure. **J Cardiovasc Pharmacol**, v.77, n. 1, p.49-60, 2020.

BINNETOĞLU, F. K. *et al.* Effects that different types of sports have on the hearts of children and adolescents and the value of two-dimensional strain-rate echocardiography. **Pediatr Cardiol**, v.35, n.1, p.126-139, 2014.

BIOLOGIANET. Estrutura Básica dos dentes. Disponível em <https://m.biologianet.com/amp/anatomia-fisiologia-animal/estrutura-basica-dos-dentes.htm>. Acesso em: 14 jan 2021.

BLESSBERGER, H.; BINDER, T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. **Journal Article**, v. 96, n. 9, p.716-722, 2010.

BRACEY, N. A. *et al.* The Nlrp3 inflammasome promotes myocardial dysfunction in structural cardiomyopathy through interleukin-1b. **Exp Physiol**, v.98, p.462-472, 2013

BRAGA, F. *et al.* Artrite crônica e periodontite. **Rev. Bras. Reumatol**, v.47, n.4, p.276-280, 2007.

BRANDÃO, D. F. L. M. O. *et al.* Relação bidirecional entre a doença periodontal e a diabetes mellitus. **Odontol. Clín**, v.10, n. 2, 117-120, 2011.

BRITO, F. *et al.* Extent and severity of chronic periodontitis in chronic kidney disease patients. **J Periodont Res**, v.47, n.4, p.426-430, 2012.

BRUTSAERT, D. L. *et al.* Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. **Physiol Rev**, v.83, n.1, p.59-115, 2003.

BRUTSAERT, D. L. *et al.* Endothelial Dysfunction: A Pathophysiologic Factor in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. **J Am Coll Cardiol**, v.60, n. 18, p.1787–1789, 2012.

BUCKLEY, L. F. *et al.* A. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (D-HART2). **Clin Cardiol**, v.40, n. 9, p.626-632, 2017.

BUHLIN, K. *et al.* Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. **Eur Heart J**, v.24, n.23, p.2099-2107, 2003.

BUCKBERG, G. D. Basic science review: the helix and the heart. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v.124, n.5, p.863-883, 2002.

BUHLIN, K. *et al.* Oral health and cardiovascular disease in Sweden. **J Clin Periodontol**, v.29, n.3, p.254-259, 2002.

BURGER, D.; TOUYZ, R. M. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells. **J Am Soc Hypertens**, V.6, n.2, p.85-99, 2012.

CAMPOS, J. J.; GOMES, K. M.S.; FERREIRA, J. C. Impact of exercise training on redox signaling in cardiovascular diseases. **Food Chem Toxicol**, v.62,107-119, 2013.

CHAMBRONE, L.; LIMA, L. A. P. A.; CHAMBRONE, L. A. Prevalência das Doenças Periodontais no Brasil. Parte II. 1993-2003. **Revista Odonto**, v. 16, n.31, p.69-76, 2008.

CHAMPAGNE, C. M. *et al.* Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. **Periodontol 2000**, v.31, p.167-180, 2003.

CHISTIAKOV DA *et al.* Ligações entre a doença aterosclerótica e a doença periodontal. **Exp.Mol.Pathol**, v.100, n.1, 220–235, 2016.

CHOBANIAN, A.V. *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7. **JAMA**, v.289, n. 19, p.2560-2572, 2003.

CIOFFI, G. *et al.* High prevalence of occult heart disease in normotensive patients with rheumatoid arthritis. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 41, n.6, p.736–743, 2017.

CRACOWSKI, J. L.; ROUSTIT, M. Current methods to assess human cutaneous blood flow. An updated focus on laser based-techniques. **Microcirculation**, v. 23, n. 5, p. 337-344, 2016.

CROWSON, C. S. *et al.* Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. **Am Heart J**, v.166, n.4, p.622-628, 2013.

D'AIUTO, F.; ORLANDI, M.; GUNSOLLEY J. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. **J Clin Periodontol**, v.40, p.85-105, 2013. Supplement 14.

D'AIUTO, F. *et al.* Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with reduction in serum inflammatory markers. **J Dent Res**, v. 83, n. 2, p.156-160, 2004.

DANDONA, P. *et al.* Efeitos pró-inflamatórios da glicose e efeitos antiinflamatórios da insulina: relevância para a doença cardiovascular. **Am J Cardiol**, v.99, n. 1, p.15-26, 2007.

DARVALL, K. A. L. *et al.* Obesity and thrombosis. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, v. 33, n. 2, p.223-233, 2007.

DE NARDIN, E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. **Ann Periodontol**, v.6, n.1, p.30-40, 2001.

DEL PORTO, F. *et al.* A resposta ao bloqueio do fator de necrose tumoral alfa está associada à redução da espessura da íntima-média da carótida em pacientes com artrite reumatóide ativa. **Rheumatology**, v.46, n. 7, p.1111-1115, 2007.

DEL RINCÓN, E. D. *et al.* High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. **Arthritis e Rheumatism**, v.44, n. 12, p.2737-2745, 2001.

DHAWAN, S. S.; QUYYUMI, A. A Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. **Curr Atheroscler Rep**, v. 10, n. 5 ,p.128–133, 2008

DIAS, G. M.; TIBIRIÇÁ, E. **Revista Multidisciplinar em Ciências Cardiovasculares**, v.1, ano 2., [20--]. Disponível em: chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcgclcfindmkaj/viewer.htm. Acesso em: 14 jan. 2021.

DICK, S. A.; EPELMAN, S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? **Circ Res**, v. 119, n. 1, p.159–176, 2016.

DUTRA, A. V.; LIN, H. F.; JUO, S. H. H. Analysis of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene as a Modifier of the Cerebral Response to Ischemia, **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v.15, n.3, p.128-131, 2006.

EKE, P. I. *et al.* Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. **J Periodontol**, v.86, n.5, p.611-622, 2015.

ELAMIN, A. M. *et al.* Ethnic Disparities in the Prevalence of Periodontitis among High School Students in Sudan. **Journal of Periodontology**, v.81, p.891-896, 2010.

ELTER, J. R. *et al.* The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function. A pilot trial. **American Heart Journal**, v.151, n.1, p. 47, 2006.

ESLICK, G. D. *et al.* Circulating interleukin-18 concentrations and a loss-of-function P2x7 polymorphism in heart failure. **Int J Cardiol**, v.137, n. 1, p.81-83, 2009.

FEARON, W. F. *et al.* Inflammation and Cardiovascular Disease: Role of the Interleukin-1 Receptor Antagonist. **Circulation**, v.117, n.20, p.2577–2579, 2008.

FESTA, A. *et al.* Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). **Circulation**, v.102, n. 1, p.42-47, 2000.

FILARDI, P. *et al.* The role of metabolic syndrome in heart failure. **European Heart Journal**, v.36, n. 39, p.2630–2634, 2015.

FINE, N. M. *et al.* Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography. **Ann Rheum Dis**, v.73, n. 10, p.1833-1839, 2014.

FLESCH, M. *et al.* O antagonismo do receptor da angiotensina e a inibição da enzima de conversão da angiotensina melhoram a disfunção diastólica e a expressão de Ca (2+) - ATPase no retículo sarcoplasmático na cardiomiopatia hipertensiva. **Journal of Hypertension**, v.15, n. 9, p.1001-1009, 1997.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R. L.; FREDCKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v.18, n. 6, p.499-503, 1972.

GEYER, H.; CARACCILO, G.; ABE, H. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 23, n.4, p.351-369, 2010.

GHIADONI, L. *et al.* Efeitos da inibição da enzima de conversão da angiotensina na vasodilatação dependente do endotélio em pacientes hipertensos essenciais, **Journal of Hypertension**, v.16, n.4, p.447-456, 1998.

GIOVANNI Cioffi *et al.* Prognostic Role of Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction Evaluated by Speckle-Tracking Echocardiography in Rheumatoid Arthritis. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v.30, n.6, 602-611, 2017.

GOMES, M. A. M.; NETO, N. C. M.; BISPO, I. G. A. Interleucina-6, Moléculas de Adesão Intercelular-1 e Microalbuminúria na Avaliação da Lesão Endotelial: Revisão de Literatura. **Rev SOCERJ**, v.22, n. 6, p.398-403,2009.

GONZÁLEZ-NAVARRO, B. *et al.* Relationship between Apical Periodontitis and Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events: A Cross-Sectional Study. **Journal of Clinical Medicine**, v.9, n.10, p. 3205, 2020.

GONZÁLVEZ, M. *et al.* [Prognostic value of tumor necrosis factor-alpha in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction]. **Rev Esp Cardiol**, 2007; v.60, n.12, p.1233-1241.

GRIENGLING, K. K.; SORESCU, D.; USHIO-FUKAI, M. NAD(P)H oxidase. Role in cardiovascular biology and disease. **Circ Res**, v.86, n.5, p.494-501, 2000.

GRIENGLING, K. K.; FITZGERALD, G. A. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. **Circulation**, v.108, n. 16, p.1912-1916, 2003.

GUSMÃO, R. C.; VILELA, J.; AGUIAR, R. The relationship of periodontal disease and inflammatory intestinal disease literature review. **Implant News Perio**, v.3, n. 3, p. 549-554, 2018.

HAASI, A. N. *et al.* A population-based cohort study of oral health in South Brazil: The Porto Alegre Study **Rev Bras Epidemiol**, v.18, n. 2, p.515-519, 2015.

HAFFAJEE, A. D.; SOCRANSKY, S. S. Microbial etiological agents of destructive periodontal disease. **Periodontology**, v.5, p. 78-111, 1994.

HAJISHENGALLIS, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v.15, p.30–44, 2015.

HALASZ, G.; PIEPOLI, M. F. Editors' presentation: Focus on cardiomyopathy and heart failure. **Eur J Prev Cardiol**, v.27, n. 17, p.1799-1802, 2020.

HAMID, T. *et al.* Remodeling of the mononuclear phagocyte network underlies chronic inflammation and disease progression in heart failure: critical importance of the cardiosplenic axis. **Circulation Research**, v.114, n. 2, p. 266-282, 2014.

HAYWOOD, G. A.; LEWIS, N. P.; TSAO, S. P. Induction of Nitric Oxide Synthase in the Human Cardiac Allograft Is Associated With Contractile Dysfunction of the Left Ventricle. **Circulation**, v. 93, n. 4, p.720-729, 1996.

HELLMANN, M.; ROUSTIT, M.; CRACOWSKI, J.L. Skin microvascular endothelial function as a biomarker in cardiovascular diseases? **Pharmacol**, v.67, n. 4, p.803–810, 2015.

HIROSE M., *et al.* Expression of Cytokines and Inducible Nitric Oxide Synthase in Inflamed Gingival Tissue. **Journal of Periodontology**, v.72, n. 5, p.590-597, 2001.

HUJOEL PP, White BA, García RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. **J Periodontal Res**, v.36, n. 1, p.48-55, 2001.

HUMPHREY LL, *et al.* Doença periodontal e incidência de doença coronariana: uma revisão sistemática e meta-análise. **J. Gen. Intern. Med**, v.23, n. 12, p.2079–2086, 2008.

IKEDA, T.; KAWANABE, J.; HIRASAWA, M. Noncariogenicity of Erythritol as a Substrate. **Caries Res**, v.26,n. 5, p.358-362,1992.

IKONOMIDIS, I. *et al.* Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis **Heart**, v.95, n.18, p.1502-1507, 2009.

JANKET, S. J. *et al.* Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod**, v. 95, n. 5, p.559–569, 2003.

JOCKEL-SCHNEIDER, Y. *et al.* Impact of anti-infective periodontal therapy on parameters of vascular health. **J Clin Periodontol**, v.45, n.3, p.354-363, 2018.

JOSHIPURA KJ, *et al.* Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. **J Dent Res**, v.83, n.2, p.151-155, 2004.

KAISER SE. Contribuição do estudo da microcirculação à fisiopatologia da hipertensão arterial. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v.10, n.3, p.31-33, 2011.

KARABAY CY, *et al.* Impaired left ventricular mechanics in nonalcoholic fatty liver disease: a speckle-tracking echocardiography study. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v.26, n.3, p.325-31, 2014.

KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. **Histologia e embriologia oral**: texto, atlas, correlações clínicas. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

KAWAGUCHI, M. *et al.* Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. **Circulation**, v.123, n.6, p.594-604, 2011.

KINANE, D. F.; LAPPIN, D.F. Clinical, pathological, and immunological aspects of periodontal disease. **Acta Odontol Scand**, v.59, n.3, p.154-160, 2001.

KIVRAK, T. *et al.* Two-dimensional speckle tracking echocardiography is useful in early detection of left ventricular impairment in patients with Crohn's disease. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v.20, n.15, p.3249-3254, 2016.

KOLENBRANDER, P. E. *et al.* Bacterial interactions and successions during plaque development. **Periodontol 2000**, v.42, p.47-79, 2006.

KORNMAN, K. S. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. **J Periodontol**, v.79, n.8, p.1560-1568, 2008.

KOROMANTZOS, P.A. *et al.* Effect of non-surgical periodontal therapy on Creactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. **J Periodontol**, v.83, n.1, p. 3-10, 2012.

LADEIRAS, R. L.*et al.* Diastolic Function Is Impaired in Patients With Prehypertension: Data From the EPIPorto Study, **Revista Española de Cardiología**, v.71, n.11, p.926-934, 2018.

LAIMER, M. *et al.* Markers of chronic inflammation and obesity: a prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.26, n.5, p.659-62, 2002.

LAWLER, P. R. *et al.* Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. **Eur Heart J**, v.42, n.1, p.113-131, 2021.

LEVINE, B. *et al.* Elevated circulating levels of tumoral necrosis factor in severe chronic heart failure. **N Engl J Med**, v.323, n.4, p.236-241, 1990.

LI XIN. *et al.* The Role of Reactive Oxygen Species and Autophagy in Periodontitis and Their Potential Linkage. **Frontiers in Physiology**, v.8, n. 439, p.1-13, 2017.

LIBBY, P.; RIDKER, P. M. Inflammation and atherotrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. **J Am Coll Cardiol**, v.48, n.91, p.33-46, 2006.

LIBBY, P. The changing landscape of atherosclerosis. **Nature**, v.592, p.524-533, 2021.

LIMA, P. M. *et al.* Periodontite agressiva e crônica se correlaciona com fontes celulares distintas de citocinas munoregulatórias chave. **Periodontol**, v.82, p.86-95, 2011.

LINDHE, J. Healing of extraction sockets and surgically produced – augmented and non-augmented – defects in the alveolar ridge. An experimental study in the dog **Journal of Clinical Periodontology**, v.32, n. 5, p.435-440, 2005.

LINS, R. D. A. U. *et al.* Resorption in Periodontal Disease: the Role of Cytokines and Prostaglandins Ruthinéia . **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo**, v.7, n.2, p.29-36, 2007.

LIRA-JUNIOR R. *et al.* Severe chronic periodontitis is associated with endothelial and microvascular dysfunctions: a pilot study. **J Periodontol**, v.85, n.12, p.1648-1657, 2014.

LIU, J. H.*et al.* Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus. **Cardiovasc Diabetol**, v.15, n. 22, p.1-7, 2016.

LO GULLO A, *et al.* Speckle tracking echocardiography as a new diagnostic tool for an assessment of cardiovascular disease in rheumatic patients. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v.63, n.3, p.327-340, 2020.

LO GULLO A. *et al.* Subclinical impairment of myocardial and endothelial functionality in very early psoriatic and rheumatoid arthritis patients: association with vitamin D and inflammation. **Atherosclerosis**, v.271, p. 214-222, 2018.

LOCKHART, P. *et al.* Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? **Circulation**, v.125, n.20, p. 250-2544, 2012.

LÖE, H.; BROWN, L. J. Early onset periodontitis in the United States of America. **J Periodontol**, v.62, n.10, p.608-616, 1991.

LÖE H, Theilade E, Jenses S. Experimental gingivitis in man. **J Periodontol**, v.36, n.3, p.177-187,1965.

LOOS, B. G. Systemic effects of periodontitis. **Ann R Australas Coll Dent Surg**, v.18, p.27-29, 2006.

MACHADO, E.; RICHARD, L.; PEREZ, A. F. Vascular Endothelial Growth Factor Release Following Electrical Stimulation in Human Subjects. **Advances in Wound Care**, v.3, n. 2, p.98-103, 2014.

MACHUGA, G. *et al.* Effect of cigarette smoking on periodontal status of healthy young adults. **J Periodontol**, v.71, n.1, p.73-78, 2000.

MALHEIROS, Z. *et al.* Doença periodontal e seu impacto na saúde geral na América Latina. Seção V: Tratamento da periodontite. **Braz.Oral Res**, v.34, n.1, p.27-35 2020.

MANN, D. L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present and the foreseeable future. **Circ Res**, v.91, n.11, p.988-998, 2002.

MANN, D. L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. **Circ Res**, v.116, n.7, p.1254–1268, 2015.

MASADA, M. P. *et al.* Measurement of interleukin - 1 α e -1 β in gengival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. **Journal of Periodontal Research**, v.25, n. 3, p.156-163, 1990.

MATILLA, K. J. *et al.* Association between dental health and acute myocardial infarction. **BMJ**, v.298, p.779-781, 1989.

MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. **Cell**, v.140, n.6, p.771–776, 2010.

MELO M. D. T. *et al.* Avaliação da Função Ventricular Esquerda na Associação de Cardiomiopatia Hipertrofica e Hipertensão Arterial Sistêmica pela Técnica de Strain. **Arq. Bras. Cardiol**, v.113,n.4, p.685-686, 2019.

MERCANOGLU, F. *et al.* Endothelial Dysfunction in Patients With Chronic Periodontitis and Its Improvement After Initial **Periodontal**, v. 75, n. 12, p. 1694-700, 2004.

MIDTO, H. *et al.* Disease activity is associated with reduced left ventricular systolic myocardial function in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v.76, n. 2, p. 371-376, 2017.

MISZALSKI-JAMKA, T. *et al.* Two-dimensional speckle-tracking echocardiography reveals systolic abnormalities in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). **Echocardiography**, v.29, n. 7, p. 803-809, 2012.

MOCHIZUKI, Y. *et al.* Clinical features of subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with diabetes mellitus. **Cardiovasc Diabetol**, v.14, n.37, p.1-10, 2015.

MONDILLO, S. *et al.* Speckle-Tracking Echocardiography. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v.30, n. 3, p.71-83, 2011.

MONSARRAT, P. *et al.* Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. **J Clin Periodontol**, v.43, n. 5, p.390-400, 2016.

MOURA, F. A. *et al.* Periodontal therapy and biomarkers related to cardiovascular risk. **Minerva Stomatol**, v.59, n.5, p.271-283, 2010.

MURPHY, S. P. *et al.* Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. **J Am Coll Cardiol**, v.24, n.75, p.1324-1340, 2020.

NANCI, A; BOSSHARDT, D. D. Structure of periodontal tissues in health and disease. **Periodontol**, v.40, p.11-28, 2000.

NARANG, A.; ADDETIA, K . An introduction to left ventricular strain. **Current Opinion in Cardiology**, v.33, n.5, p. 455-463.

NESSE, W. *et al.* Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. **Journal of Clinical Periodontology**, v.35, n. 8, p.668-673, 2008.

NOACK, B. *et al.* Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. **J Periodontol**, v.71, n. 6, p.898-903, 2000.

NOACK, B. *et al.* Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. **J Periodontol**, v.72, n.9, p.1221-1227, 2001.

OFFENBACHER, S. Periodontal diseases: pathogenesis. **Ann Periodontol**, v.1, n.1, p. 821-878, 1996.

OLIVEIRA, C.; WATT, R.; HAMER, M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. **BMJ**, v.340, p.1-10, 2010.

OLIVEIRA, G. *et al.* Estatística Cardiovascular – Brasil 2020. Artigo Especial. **Arq.Bras.Cardiol**, v.115, n. 3, p.308-439, 2020.

OTANI, H. The role of nitric oxide in myocardial repair and remodeling. **Antioxid Redox Signal**, v.11, n. 8, p.1913-1928,2009.

PAGE, R. C. Periodontitis and respiratory diseases: discussion, conclusions, and recommendations. **Ann Periodontol**, v.6, n.1, p. 87-90, 2001.

PAIZAN, M. L. *et al.* Associação entre doença periodontal, doença cardiovascular e hipertensão arterial **Rev Bras Hipertens**, v.16, n.3, p.183-185, 2009.

PAIZAN, M. L. *et al.* Is there an association between periodontitis and hypertension? **Curr Cardiol Ver**, v.10, n.4, p.355-361, 2014.

PAPAPANOU, P. N. *et al.* Epidemiologia das doenças periodontais. In: LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N. P. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**, V.4, p. 49-80, 2005a.

PAPAPANOU, P. N. *et al.* Serum anticorpos to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. **Journal of Clinical Periodontology**, v.32, v.12, p.1189-1199, 2005b.

PARAMESWARAN, N.; PATIAL S. Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. **Crit Rev Eukaryot Gene Expr**, v.20, n.2, p.87-103, 2010.

PARSPROTOTO. Pisa_cal. Portal parsprototo.info. Disponível em: https://www.parsprototo.info/docs/PISA_CAL.xls. Acesso em: 14 jan 2021.

PERUZZO, D. C. *et al.* Marcadores, indicadores e fatores de risco da doença periodontal. **Periodontia**, v.14, n.1, p. 23-29, 2004.

PESSI, T. *et al.* Bacterial signatures in thrombus aspirates of patients with myocardial infarction. **Circulation**, v.127, n. 11, p. 1219-1228, 2013.

PETERSEN, P. E.; OGAWA, H. The global burden of periodontal disease: Towards integration with chronic disease prevention and control. **Periodontol 2000**, v.60, n.1, p.15–39, 2012.

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

POPA, C. *et al.* Influência da terapia com fator de necrose tumoral nos fatores de risco cardiovascular em pacientes com artrite reumatóide ativa. **Ann Rheum Dis**, v. 64, n.2, p.303-305, 2005.

POPA, C. *et al.* Anti-inflammatory therapy with tumour necrosis factor alpha inhibitors improves high-density lipoprotein cholesterol antioxidative capacity in rheumatoid arthritis patients. **Ann Rheum Dis**, v.68, n.7, p.868–872, 2009.

POTTER, E.; MARWICK, T. H. Avaliação da função ventricular esquerda por ecocardiografia: o caso de adicionar rotineiramente o strain longitudinal global à fração de ejeção. **JACC Cardiovasc Imaging**, v.11, n. 2, p. 260-274, 2018.

PRECOMA, D. B. *et al.* Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol**, v.113, n. 4, p.787-891, 2019.

PRESHAW, P. M. *et al.* Age-related changes in immune function (immune senescence) in caries and periodontal diseases: a systematic review. **Journal of Clinical Periodontology**, v.44, n.18, p.153-177, 2017.

QUEIROZ, A. C. *et al.* Inflammation markers in healthy and periodontitis patients: a preliminary data screening. **Braz. Dent. J**, v.19, n.1, p.3-8, 2008.

RAGGHIANI, M. S. *et al.* Influence of age, sex, plaque and smoking on periodontal conditions in a population from Bauru, Brazil. **J Appl Oral Sci**, v.12, n.4, p.273-279, 2004.

REDFIELD, M. M. Heart Failure with preserved ejection fraction. **N Engl J Med**, v. 375, p.1868-1877, 2016.

REIS, C. V. *et al.* Avaliação de coagulação, fibrinólise e proteína C em pacientes de risco e com doenças coronarianas. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, v.39, n.1, p.07-13, 2003.

REISNER, S. A. *et al.* Global longitudinal strain: A novel index of left ventricular systolic function. **J Am Soc Echocardiogr**, v.17, n. 6, p.630–633, 2004.

RHEA, I. S. *et al.* Prognostic utility of blood pressure-adjusted global and basal systolic longitudinal strain **Echo Res Pract**, v.3, n.1, p.17-24, 2016.

- RIDKER, P. M. *et al.* Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. **Circulation**, v.98, n.8, p.731-733, 1998.
- ROSSOMANDO, E. F.; KENNEDY, J. E.; HADJIMICHAEL, J. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. **Archives of Oral Biology**, v.35, n. 6, p.431-434, 1990.
- ROUSTITI, M. *et al.*, Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. **Microcirculation**, v.19, n.1, p.47-64, 2010.
- ROSSEAU, P. *et al.*, Increasing the “region of interest” and “time of interest”, both reduce the variability of blood flow measurements using Laser Speckle Contrast Imaging. **Microvasc Res**, v.82, n. 1, p.88-91, 2011;
- SAFFI, M. A. *et al.* Relação entre endotélio vascular e doença periodontal em lesões ateroscleróticas: Artigo de revisão. **World J Cardiol**, v.7, n.1, 26-30, 2015.
- SALEMI, V. M. C.; MELO, M. D. T. Os Índices de Deformação Miocárdica são influenciados pela Carga Cardíaca, Idade ou Índice de Massa Corporal? **Arq. Bras. Cardiol**, v.113, n.4, p. 685-686, 2019.
- SALVI, G. E. *et al.* Influence of risk factor on the pathogenesis of periodontitis. **Periodontol 2000**, v.14, n. 1, p.173- 201, 1997.
- SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE, B. F. *et al.* O uso de estratégias ambulatoriais para o diagnóstico e tratamento da apneia obstrutiva do sono em adultos, **Revisão de Especialistas em Medicina Respiratória**, v.7, n.3, p.259-273, 2013.
- SANTOS, A. B. S. *et al.* Stage I hypertension is associated with impaired systolic function by strain imaging compared with prehypertension: A report from the prever study. **J Clin Hypertens**, v.21, n.11, p.1705-1710, 2019.
- SANZ, M. *et al.* Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. **Diabetes Res Clin Pract**, v.137, p.231-241, 2018.
- SANZ, M.; PAPANOU, P. N. EFP New Classification of Periodontal and Peri-implant diseases: Guidance for clinicians, v.15, n.1, p. 10-16, 2019
- SARI, C. *et al.*, Assessment of left ventricular contractile functions in inflammatory bowel disease according to disease activity. **J Dig Dis**, v.21, n.11, p.629–638, 2020.
- SCANNAPIECO, F. A.; BUSH, R. B.; PAJU, S. Associations Between Periodontal Disease and Risk for Atherosclerosis, Cardiovascular Disease, and Stroke. **Annals of Periodontology**, v.8, n.1, p.38-53, 2003.

- SEINOST, G. *et al.* Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. **American Heart Journal**, v.149, n.6, p.1050-105, 2005.
- SELAAS, O. *et al.* Serum Markers in Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Study of Patients Undergoing Infliximab Treatment. **Int J Rheumatol**, n.276815, p.1-9, 2015.
- SENGUPTA, P. P.; KHANDHERIA, B. K.; NARULA, J. Twist and untwist mechanics of the left ventricle. **Heart Fail Clin**, v.4, n.3, p.315-24, 2008.
- SHINOZAKI, K. *et al.* Oral administration of tetrahydrobiopterin prevents endothelial dysfunction and vascular oxidative stress in the aortas of insulin-resistant rats. **Circ Res**, v.87, n. 7, p.566-573, 2000.
- SIEN, B. B. *et al.* Assessment of subclinical left ventricular dysfunction in patients with psoriasis by speckle tracking echocardiography: A Speckle Tracking Study. **Int J Dermatol**, v.55, n. 2, p.58-164, 2016.
- SILVA, S. R. C; FERNANDES, C. E.; ALVES, R. X. Condição da saúde bucal de escolares e pré-escolares, Araraquara – SP, 2004. **Revista de Odontologia da UNESP**, v.36, n.2, p.145-150, 2007.
- SITIA, S. I. *et al.* Detection of preclinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients with short disease duration by speckle tracking echocardiography. **Int J Cardiol**, v.160, n. 1, p.8-14, 2012.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Rev Bras Hipertens**, v.13, n. 4, p.260-312, 2006.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretrizes Sociedade Brasileira de Cardiologia: 7^a Diretriz de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2016. v.107, n.3, s3., 2016.
- SOCRANSKY, S. S. *et al.* Periodontal microbial ecology. **Periodontology 2000**, v. 38, p. 35-87, 2005.
- SOCRANSKY, S. S. *et al.* Implications of periodontal microbiology for the treatment of periodontal infections. **Compend**, v.18, S684-685, p.688,693, 1994.
- SPAHR, A. *et al.* Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. **Arch Intern Med**, v.166, n.5, p.554-559, 2006.
- STEFFENS, J. P., CHIÉRICI, R. A. Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares 2018: guia Prático e Pontos-Chave. **Rev Odontol UNESP**, v.47, n.4, p.189-197, 2018.

WILSON, S. B., *et al.* Detection of microvascular impairment in type I diabetics by laser Doppler flowmetry. **Clinical Physiology**, v.12, n.2, p.195-208, 1992

TRESSINO, C. G. *et al.* Avaliação do Strain do Ventrículo Esquerdo. **Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc**, v.33, n.4, p.7-12, 2020.

SULEMANE, S. *et al.* Subclinical markers of cardiovascular disease predict adverse outcomes in chronic kidney disease patients with normal left ventricular ejection fraction. **Int J Cardiovasc Imaging**, v.33, n.5, p.687-698, 2017.

SURBATOVIC, M. *et al.* Cytokine profile in severe Gram-positive and Gram-negative abdominal sepsis. **Sci Rep.**, v.5, n.11355, p.1-12, 2015.

SUSIN, C.; HAAS, A. N.; ALBANDAR, J. M. Epidemiology and demographics of aggressive periodontitis. **Periodontol 2000**, v.65, n. 1, p.27-45, 2014.

TABAS, I.; GLASS, C. K. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. **Science**, v.339, n.6116, p.166-172, 2013.

TADIC, M. *et al.* Does the metabolic syndrome impact left-ventricular mechanics? A two-dimensional speckle tracking study. **J Hypertens**, v.32, n.9, p.1870-1878, 2014.

TAVARES, A. C.; BOCCHI, E. A.; GUIMARÃES, G.V. Endothelial dysfunction and heart failure. **Int J Cardiovasc Sci**. v.30, n. 4, p.354-358, 2017.

TEIXEIRA, B. C. *et al.* Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. **J. Vasc** v.13, n.2,108-115, 2014.

TONETTI M *et al.* Treatment of Periodontitis and Endothelial Function **New England Journal of Medicine**, v.356, n.9, p.911-920, 2007.

TONETTI MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of periodontology**, v.89, n.1, p.159-172,2018.

TOREGEANI, F. *et al.* Doença periodontal e aterosclerose. **J Vasc Bras**, 2014; v.13, n.3, p.208-216, 2014.

TORRE-AMIONE, G. *et al.* Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. **Circulatio**,. v.93, p.704–711, 1996.

TORRE-AMIONE G *et al.* Immune activation in chronic heart failure. **Am J Cardiol**, v.95, n.11, p.38-40, 2005.

TORRES, F. S. *et al.* Medida da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas para avaliação do risco cardiovascular. **Rev. Bras. Hipertens**, v.14, n.3, p. 171-175, 2007.

- TSIMIKAS, S. *et al.* C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. **J Am Coll Cardiol**, v.47, n. 8, p.19-31, 2006.
- TSUJINO, T.; KAWASAKI, D.; MASUYAMA, T. Left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: pathophysiology and therapeutic implications. **Am J Cardiovasc Drugs**, v.6, n.4, p.219-230, 2006.
- ÜNLÜ, S. *et al.* Comparison of Feasibility, Accuracy, and Reproducibility of Layer-Specific Global Longitudinal Strain Measurements Among Five Different Vendors: A Report from the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. **J Am Soc Echocardiogr**, v.31, n.3, p.374-380, 2018.
- USTUN, N. *et al.* Left ventricular systolic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis without clinically overt cardiovascular disease by speckle tracking echocardiography. **Rheumatol Int**, v.35, n. 4, p.607–611, 2015.
- VADUGANATHAN, M. *et al.* The immunological axis in heart failure: importance of the leukocyte differential. **Heart Fail Rev**, v.18, n. 6, p.835-845, 2013.
- VANHOUTTE, P. M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. **Circ J**, v.73, n. 4, p.595-601, 2009.
- VERMA, S. *et al.* Endothelium antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. **Circulation**, v.105, n.116, p.1890-896, 2002a.
- VERMA, S. *et al.* A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. **Circulation**, v.106, n.8, p.913-919, 2002b.
- VETTORE, M. V. *et al.* Desigualdades sociais e doença periodontal no estudo SBBrazil 2010: abordagem multinível. **Rev. Saúde Pública**, v.47, n.3, p.29-39, 2013.
- VIDAL, F. *et al.* Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. **J Periodontol**, v.80, n.5, p.786-791, 2009.
- VIDAL, F.; FISCHER, R. G. Non-Surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. **J Clin Periodontol**, v.40, n.7, p.681-687, 2013.
- VIEIRA, T. R. *et al.* Alterações periodontais associadas às doenças sistêmicas em crianças e adolescentes. **Rev. Paul. Pediatr**, v.28, n.2, p.237-243, 2010.
- VILLALOBOS, I. **Buco dentária para Todos: Parte II** El Periodonto. 2016. Disponível em: <http://soceo.udp.cl/blog/anatomiabuodentariaparatospartei-elperiodonto>. Acesso em: 14 jan 2021.
- VÖLZKE H, *et al.* Inverse association between number of teeth and left ventricular mass in women. **J Hypertens**, v.25, n.10, p. 2035-2043, 2007.

VYKOUKAL D, Davies MG. Vascular biology of metabolic syndrome. **J Vasc Surg**, v.54, n.3, p.819-831, 2011.

WANG, Y. *et al.* A randomized controlled trial of the effects of non-surgical periodontal therapy on cardiac function assessed by echocardiography in type 2 diabetic patients. **J Clin Periodontol**, v.47, n.6, p.726–736, 2020.

WANG, Y. *et al.* Periodontitis links to exacerbation of myocardial dysfunction in subjects with type 2 diabetes. **J Periodontal Res**, v.54, n.4, p.339-348, 2019.

WATERS, D. D. Inflamação em doenças cardiovasculares: dos conceitos básicos à aplicação clínica. **Int. J. Cardiovasc. Sci**, v.33, n.5, p.518-527, 2020.

WEBER, K. T. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. **Circulation**, v.96, n.11, p.4065-4082,1997.

WOHLFORD, G. F. *et al.* Fase 1B, Randomizado, Double-Blinded, Dose Escalation, Single-Center, Repetir a Dose Safety and Pharmacodynamics Study of the Oral NLRP3 Inhibitor Dapansutrile in Indians With NYHA II-III Systolic Heart Failure. **J Cardiovasc Pharmacol**, v.77, n. 1, p. 49-60, 2020.

YAGMUR, J. *et al.* Subclinical left ventricular dysfunction in Behcet's disease assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. **Eur J Echocardiogr**, v.12, n. 7, p.536-541, 2011.

YANG, Y. J. *et al.* Relationship between the optimal cut-off values of anthropometric indices for predicting metabolic syndrome and carotid intima-medial thickness in a Korean population. **Medicine**, v.98, n.42, e17620, 2019. Doi: 10.1097/MD.00000000000017620

YU, A. F, *et al.* Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Detects Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction among Adult Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer. **Biomed**, v. 2016, n. 9363951, 2016. Doi:10.1155/2016/9363951

ZOPPINI,G. *et al.* The E/e' ratio difference between subjects with type 2 diabetes and controls. A meta-analysis of clinical studies. **PLoS One**, v.13, n.12, e0209794, 2018.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Estudo: Influência da periodontite crônica grave na função ventricular esquerda avaliada por ecocardiografia com strain 2D (“*speckle tracking*”) em indivíduos hipertensos e normotensos.

Instituição: Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Local: Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX

Endereço: Av. 28 de Setembro, 87 – 3^o andar - sala 361; 363 e 363. Vila Isabel. CEP 20.551-030

Tel (21) 2334-2063

Pesquisadores: Rita Castelli, Carolina Teofilo, Debora Valença, Lourdes Rodrigues, Márcia Regina Simas, Sergio Kaiser

Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE: (21) 2868-8253

Estou ciente e autorizo minha participação na pesquisa que tem por objetivo avaliar a relação da inflamação bucal com a hipertensão, os vasos sanguíneos e a função miocárdica. Esta pesquisa é importante para um monitoramento da minha saúde bucal e sistêmica (corporal) e investigação sobre a saúde dos meus vasos sanguíneos e saúde cardíaca. Fui orientado que serei submetido a um exame clínico intraoral, a exames laboratoriais (sangue), avaliação dos vasos sanguíneos do braço e do olho, ecocardiograma transtorácico, duplex scan de carótidas e vertebrais, avaliação da composição corporal e avaliação da pressão arterial. Caso eu apresente inflamação bucal receberei as orientações necessárias para o tratamento posterior, sem que eu tenha prejuízo a minha saúde bucal. Fui informado que esta pesquisa não oferece prováveis riscos a saúde, nem qualquer meio de discriminação aos participantes do estudo. Todos os exames serão realizados por profissionais habilitados. A coleta de sangue e a avaliação bucal serão realizadas com material descartável. Eu entendi que minha participação é voluntária, sendo garantido o direito desistir a qualquer momento, sem que isso me prejudique. Receberei todos os esclarecimentos necessários sobre este estudo antes da pesquisa. Todas as informações obtidas em relação a este estudo ficarão em sigilo, assegurando proteção a minha imagem e respeitando valores morais, culturais, religiosos, sociais e éticos. Os resultados dessa pesquisa poderão ser apresentados em congressos ou publicações científicas, porém minha identidade não será divulgada nessas apresentações e nem serão utilizadas quaisquer imagens ou informações que permitam a minha identificação.

Declaro que li e entendi o que me foi explicado.

_____	_____	___/___/___
Nome do paciente	Assinatura	
Data _____	_____	___/___/___
Nome do pesquisador	Assinatura e Identidade	Data

ANEXO B – Questionário de Avaliação Admissional (parte 1)

Nome: _____ Número: _____
 Data de nascimento: _____ Sexo M___ F___ Cor Branco___ Ñ Branco ___
 Registro no HUPE: _____ Telefones: _____
 Endereço: _____

1. História Patológica Progressiva

DM S___ N___ Tipo 1___ 2___ Se sim, tempo de diagnóstico _____
 ASMA S___ N___
 DPOC S___ N___
 Artrite Reumatóide S___ N___ Se sim, tempo de diagnóstico _____
 Outras síndromes reumatológicas S___ N___ Se sim, especificar _____
 Doença inflamatória intestinal S___ N___ Se sim, especificar _____
 Hipotireoidismo S___ N___ Hipertireoidismo S___ N___
 Dislipidemia S___ N___ Se sim, tempo de diagnóstico _____
 IAM prévio S___ N___
 Insuficiência cardíaca S___ N___
 Angina pectoris S___ N___
 Claudicação intermitente S___ N___
 HAS S___ N___ Se sim, tempo de diagnóstico _____
 Doença cerebrovascular S___ N___
 Doença renal S___ N___ Se sim, especificar _____

2. História Familiar

Pai vivo? S___ N___ Se não, idade do óbito _____ Causa do óbito _____
 Mãe viva? S___ N___ Se não, idade do óbito _____ Causa do óbito _____
 Hipertensão na família Mãe S___ N___ Pai S___ N___ Irmãos S___ N___

3. História escolar

Analfabeto___ Alfabetizado___ Fundamental___ Médio___ Superior___ Pós-graduado___
 Completo___ Incompleto___

4. Tabagismo

Nunca___
 Tabagista atual___ Se sim, excluir do trabalho.
 Ex-tabagista___ Se sim, definir tempo abaixo
 Ex-tabagista ≥6 meses___
 Ex-tabagista <6 meses___ se sim, excluir do trabalho
 Carga tabágica (maços.ano)_____

5. Medicações em uso

1. _____
 2. _____
 3. _____
 4. _____
 5. _____
 6. _____
 7. _____

ANEXO C – Questionário de Avaliação Admissional (parte2)**Consumo de álcool**

O(a) senhor(a) consumiu alguma bebida alcoólica nos últimos 12 meses? S___ N___

Se sim:

a) Frequência

Semestral___ Quadrimestral___ Trimestral___ Bimestral___ Mensal___ Quinzenal___

Semanal___ 2xsemana___ 3xsemana___ 4xsemana___ 5xsemana___ diariamente___

b)Volume

Descreva Volume _____ Copo(300ml)_____ Taça(150ml)_____ Lata(350ml)_____

Garrafa(600ml)_____ Long neck(355ml)_____ Dose(40ml)_____

c)Tipo de álcool

Cerveja___ vinho___ destilado___ Outros_____

(1ml de etanol=0,79g de etanol)

6. Pressão arterial e pulso

1. _____

pulso 1 _____ bpm

2. _____

pulso 2 _____ bpm

3. _____

pulso 3 _____ bpm

4. _____

Média pulso _____ bpm

5. _____

Média PAM _____ mmHg

6. _____

Média PA _____ mmHg

7. Pericam

Basal _____

Pré-oclusão _____

Pós-oclusão _____

8. Avaliação Antropometria

Data:	
Peso corporal (kg)	
Altura (m)	
IMC (kg/m ²)	
Circ. cintura (cm)	
Circ. quadril (cm)	
Circ. Pescoço (cm)	

ANEXO E - Ecocardiograma Transtorácico

Estudo Periodontite e Função Miocárdica				
Ficha de registro de dados do Ecocardiograma Transtorácico				
IDENTIFICAÇÃO				
Nome: _____				Data: ____/____/____
Data de nascimento: ____/____/____				Idade: _____
Cor: _____				Sexo: Feminino / Masculino
Peso: _____ kg		Altura: _____ m		ASC: _____ m ²
Endereço: _____			Tel: _____	
MEDIDAS PELO M-MODE				
AO: _____	AE: _____	VD: _____	VED: _____	VES: _____
PPVE: _____	FÉ Teicholz: _____ %	MASSA: _____ g	MASSA I: _____ g/m ² ASC	
MEDIDAS PELO BIDIMENSIONAL				
VDF: _____ ml	VSF: _____ ml	FE Simpson automático (2DQ): _____ %		
VOL AE 4c: _____ ml	VOL AE 2c: _____ ml	VOL AE Index Biplanar: _____ ml/m ²		
FE Teicholz: _____ %	MASSA: _____ g	MASSA I: _____ g/m ² ASC		
MEDIDAS PELO DOPPLER INFLUXO MITRAL:				
ONDA E MITRAL: _____ cm/s	ONDA A MITRAL: _____ cm/s	DT ONDA E MITRAL: _____ ms		
REL E/A MITRAL: _____				
MEDIDAS PELO DOPPLER TECIDUAL:				
E' ANEL MITRAL MEDIAL: _____ cm/s	REL E/E' ANEL MITRAL: _____ cm/s			
E' ANEL MITRAL LATERAL: _____ cm/s	REL E/E' ANEL LATERAL: _____ cm/s			
MEDIDAS PELO DOPPLER DE VEIAS PULMONARES:				
S: _____ cm/s	D: _____ cm/s	AR: _____ cm/s	DURAÇÃO DO AR: _____ m/s	
MEDIDAS PELO DOPPLER ARTÉRIA PULMONAR				
PSAP: _____ mmHg (____ + ____)				
STRAIN 2D				
STRAIN GLOBAL LONGITUDINAL DO VE (FRAME RATE: _____ HZ): _____ %				
STRAIN GLOBAL CIRCUNFERENCIAL DO VE (FRAME RATE: _____ HZ): _____ %				
STRAIN BASAL: _____ % STRAIN APICAL: _____ %				
COMENTÁRIOS GERAIS:				

TABELA DE MEDIDAS DE ESPESSURA MÉDIO INTIMAS CAROTÍDEAS				
CARÓTIDA	ANTERIOR 1	ANTERIOR 2	POSTERIOR 1	POSTERIOR 2
DIREITA	_____	_____	_____	_____
ESQUERDA	_____	_____	_____	_____
PRESENÇA DE PLACA CAROTÍDEA? SIM NÃO				
MEDIDAS E CARACTERÍSTICAS: _____				
POWER DOPPLER: _____				

ANEXO F – Pedido de Exame Laboratorial



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Hospital Universitário Pedro Ernesto



RECEITUÁRIO
PEDIDO DE EXAME E DE PARECER

Nome: _____ Nasc.: ____/____/____

Matrícula: _____ CNS: _____

Serviço: _____ Sala: _____ Leito: _____

Hemograma

Glicose

Ureia

Creatinina

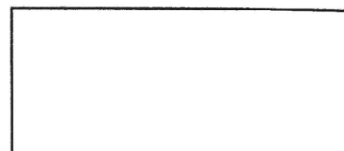
Acido úrico

Hepatograma

Perfil lipidico

Rio, ____/____/____ _____
Médico

Boulevard 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel - Rio de Janeiro - RJ



Carimbo do Médico

02-0124-1